

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. SUD-OUEST

Année 1976 - N° 145

**EXPLORATION DE L'AXE
HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-OVARIEN
CHEZ LES FEMMES MENOPAUSEES
PAR LE TEST AU CITRATE DE CLOMIPHENE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 27 Octobre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel PUGEAT

né le 30 Mars 1947

à LYON 3^e (Rhône)

29

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. SUD-OUEST

Année 1976 - N°

**EXPLORATION DE L'AXE
HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-OVARIEN
CHEZ LES FEMMES MENOPAUSEES
PAR LE TEST AU CITRATE DE CLOMIPHENE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 27 Octobre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel PUGEAT

né le 30 Mars 1947

à LYON 3° (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1976 - 77

EXPLORATION DE L'AXE
HYPOTHALAMO-HYPOPHYSEO-OVARIEN
CHEZ LES FEMMES MENOPAUSEES
PAR LE TEST AU CITRATE DE CLIMIPHENE



THESE

présentée
à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 27 Octobre 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MICHEL PUGET
né le 30 Mars 1947
à LYON 3 (Rhône)

Président : Mr LE Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr LE Professeur EL BAZ

Deuxième Vice-Président : Mr P. PONCET, Maitre-assistant

Troisième Vice-Président : Mr H.P. BONNET, étudiant

Secrétaire Général de l'Université : Mr J. RAMBAUD, Administrateur civil

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.)

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr Le Docteur B. SALLE, Maitre de Conférence

U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL : Mr Le Professeur C. GIROD

U.E.R. de Médecine LYON-NORD : Mr Le Professeur J.P. GARIN

U.E.R. de Médecine SUD-OUEST : Mr le Professeur J.M. ROBERT

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur L. ODDOUX

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maitre de Conférences

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr le Professeur J.C. CZYBA

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur H. BUCHWALTER

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur R. UZAN

U.E.R. de Chimie et Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur J. BRUN

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maitre de Conférences

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur A. SARAZIN

U.E.R. de Mécanique : Mr le Professeur J. MATHIEU

Observatoire de LYON : Mr le Professeur J.H. BIGAY

I.U.T. 1 : Mr le Professeur B. POUYET

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

U.E.R. DE MEDECINE LYON SUD OUEST

PROFESSEURS TITULAIRES

Mrs BRUN Jacques	Clinique Pneumo-Phtisiologique
COLOMB Daniel	Dermatologie
GIRARD Paul	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène mentale
GUILLEMIN Georges	Clinique Chirurgicale
LATARJET Michel	Clinique Chirurgicale
MAYER Marcel	Cancerologie
NORMAND Jean	Cardiologie
NOTTER Armand	Gynécologie Obstétrique
PINET Edouard	Radiologie
PLAUCHU Marcel	Endocrinologie et Medecine Interne
ROBERT Jacques	Chaire de Génétique Médicale
TOLOT François	Medecine Interne - Medecine du Travail
VACHON Alphonse	Clinique Médicale - Maladie de L'Appareil digestif
VINCENT Daniel	Chaire de Biochimie Appliquée

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs BRAILLON Georges	Anatomie
GILLY Robert	Pédiatrie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
LOUISOT Pierre	Biochimie
MORET Robert	Biophysique
PERRIN FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
VIALLIER-RAYNARD jean	Bactériologie - Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mrs ARCHIMBAUD Jean-Pierre	Urologie
BERARD Philippe	Chirurgie Générale
BERTRAND Jean-Louis	Maladies Infectieuses
Mme BONNET Mireille	Ophtalmologie
Mrs BOUVIER Maurice	Rhumatologie
CABANAC Michel	Physiologie
CROISILLE Marc	Radiologie
DEVILLARD Régis	Neuro-Psychiatrie
DUBOIS Paul	Histologie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Medecine EXpérimentale
JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
LAIR Jacques	Stomatologie
LEVRAT Roger	Medecine Interne
LOMBARD PLATET Roger	Séméiologie Chirurgicale
MICHEL Albert	Anesthésiologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
EALIARD Pierre	Séméiologie Médicale
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie Générale
REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
ROMAGNY Gabriel	Pédiatrie
TERMET Hubert	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
TETE Roger	Médecine Interne
THOULON Jean-Marie	Gynécologie Obstétrique
TOUBOUL Paul	Cardiologie
TRILLET Marc	Neurologie

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

GUILLAUME , ANTOINE et FLORENT

A MES SOEURS ,

A MES FRERES ,

A MA BELLE FAMILLE .

A MA GRAND - MERE ,

A TOUTE MA FAMILLE .

A nos juges ,

Monsieur le Professeur	P. GUINET
Monsieur le Professeur	R. MORNEX
Monsieur le Professeur	J. BERTRAND
Monsieur le Professeur	J. TOURNIAIRE
Mademoiselle le Docteur	M. FOREST

Ils furent tous nos maitres dans les hopitaux,
l'enthousiasme et l'intelligence de leur enseignement nous ont communiqué la joie de découvrir tous les aspects de l'endocrinologie .
Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude .

A Maguelone

A Evelyne

A Paul

Dont l'efficacité et la souriante amitié
nous ont beaucoup aidé tout au long de ce tra-
vail .

A toutes celles dont nous avons apprécié la
précieuse collaboration : Annie , Christine , Evelyne,
Françoise , Marie Claude et Michèle .

A mes conférenciers d'internat,

A mes compagnons de travail, Alain, Bruno,
Jean Patrick, Jacques, Patrick et Jean Pierre

A tous mes camarades d'internat

A toutes les équipes d'infirmières et d'externes
avec lesquelles nous avons travaillé,

A toute l'unité 34 de l'INSERM (P. J. BERTRAND)
dont nous avons apprécié l'amicale collaboration

A nos maitres dans les hopitaux ,

EXTERNAT	Monsieur le Professeur	P. MARION
	Monsieur le Professeur	R. GUILLET
	Monsieur le Professeur	J. PERRIN
	Monsieur le Professeur	J. TRAEGER
	Monsieur le Professeur	A. BEL
INTERNAT	Monsieur le Professeur	M. PLAUCHU
	Monsieur le Professeur	J.J. VIALA
	Monsieur le Professeur	A. BERTOYE
	Monsieur le Professeur	P. GUINET
	Monsieur le Professeur	M. DEVIC
	Monsieur le Professeur	J. BERTRAND
	Monsieur le Professeur	R. MORNEX

CHAPITRE I

INTRODUCTION

I - INTRODUCTION

La ménopause est un phénomène biologique original dans l'espèce humaine, puisque la plupart des femelles de mammifères sont capables d'être fécondées jusqu'à la fin de leur vie. Cette période biologique de la ménopause en rappelle une autre tout aussi originale qui est celle de la longue maturation pubertaire. Ainsi entre ces deux étapes de la vie génitale de la femme, la fonction de reproduction est possible pendant une période relativement courte, comparée aux femelles de mammifères (BENTLEY 1976). Nous nous sommes demandés si la ménopause n'obéissait qu'à un phénomène périphérique : l'épuisement ovarien déclenche la ménopause, ou si au contraire une modification de la commande centrale pouvait donner le signal de la mise au repos de la fonction ovarienne.

En effet, la fonction sécrétoire et ovulatoire de l'ovaire est modulée par la commande centrale hypothalamo hypophysaire. L'étude comparée des stéroïdes et des gonadotrophines plasmatiques par le dosage radioimmunologique (MISHELL 1971 - ABRAHAM 1972 - DUPON 1973 - DHONT 1974 et ROGER 1976) a permis d'entrevoir les mécanismes de régulation qui lient en particulier le taux d'oestrogènes circulants à ceux des gonadotrophines par le jeu des RETRO CONTROLS (VAN DE WIELE 1970).

Au cours du cycle menstruel, en phase folliculaire, le taux d'oestrogènes s'élève sous l'impulsion de FSH (Hormone folliculo-stimulante) qui permet la maturation du follicule. A un certain niveau d'oestrogènes circulants, un pic de LH (hormone lutéinisante) survient qui déclenche l'ovulation. Les travaux de YEN et TSAI en 1972 permettent de penser que les oestrogènes déclenchent le pic de LH par un RETRO CONTROL POSITIF. C'est autour de ce mécanisme de retro control positif des oestrogènes sur LH qu'actuellement on cherche à expliquer la plupart des événements de la vie génitale de la femme, tant en physiologie qu'en pathologie (SHAN 1975).

Dans cet esprit nous avons abordé la ménopause en cherchant à démontrer un changement dans le mécanisme de retro control.

II - DEFINITIONS

LA MENOPAUSE se définit comme la suspension de l'activité ovarienne d'abord de l'ovulation et donc de la sécrétion de progestérone puis des sécrétions oestrogéniques. Nous étudions ce phénomène au niveau ovarien et au niveau central.

AU NIVEAU DE L'OVAIRE

- le Nombre de follicules primordiaux qui diminue dès la vie foetale est encore de 4000 (BLOCK 1959) au moment de la préménopause. Très peu de follicules sont matures, mais ils apparaissent normaux lorsqu'ils existent (BAKER 1963). Le potentiel ovulatoire n'est donc pas totalement épuisé et s'il existe une moindre réceptivité des follicules aux gonadotrophines (SALOMON et BERNARD 1970) on peut déclencher une ovulation, longtemps après l'arrêt des menstruations, par une forte dose de gonadotrophines (POLIAK 1968).
- La sécrétion de progestérone est la première à disparaître, au moment où les cycles deviennent anovulatoire puis les sécrétions d'oestrogènes se tarissent si bien qu'à la ménopause installée, lorsque l'aménorrhée devient définitive, la source d'oestrogène et de progestérone est uniquement surrénalienne. Ceci a été démontré par des cultures d'ovaires in vitro (MATKOVICS 1967 et MATTINGLY 1969), par des prélèvements en veines ovariennes (JUDD 1976) et sous stimulation par les gonadotrophines (GREENBLATT 1976), par les dosages en veine périphérique sous freinage par la dexaméthasone (ABRAHAM et MARORSIS 1976). La prédominance de l'oestrone sur l'oestradiol a été rapportée au jeu de l'inter conversion périphérique à partir de la delta 4 androstendione par des expériences de perfusion de précurseurs marqués (LONGCOPE 1972 - POORTMAN 1973 - GRODIN 1973).

AU NIVEAU CENTRAL

- Au moment de la ménopause les valeurs sériques de FSH sont toujours plus élevées que celles observées au cours du cycle

menstruel normal et les taux de LH sont souvent plus élevés que la valeur maximum observée au moment du pic ovulatoire. Le taux de FSH reste relativement stable d'un jour à l'autre chez une femme ménopausée (FRANCHIMONT 1971) alors que les taux de LH peuvent varier considérablement d'un jour à l'autre (ABRAHAM 1968).

- SHERMAN (1976) par l'étude sur deux ans, de plusieurs femmes en cours d'installation de la ménopause a montré que le taux de FSH était le premier à monter et ceci sans commune mesure avec l'abaissement du taux d'oestrogènes. Comme on sait (FRANCHIMONT 1971 - YEN et TSAI 1971 - WEISS 1971) que de petites doses d'éthinyl oestradiol suffisent à effondrer les taux de FSH on ne peut évoquer une modification du seuil de retro control des oestrogènes sur FSH. L'hypothèse d'un facteur inhibiteur des gonadotrophines (GIF) dont l'existence semble encore à démontrer (BRAMBILLA 1971), paraît séduisante pour expliquer l'élévation première de FSH. Ce facteur inhibiteur serait très élevé à la naissance et diminuerait à mesure que s'amenuise le capital folliculaire, libérant du même coup la sécrétion de FSH.

- Pour ce qui concerne LH son taux s'élève après FSH tendant à inverser le rapport LH sur FSH qui devient supérieur à 1 à la ménopause installée. SHERMAN dans son travail montre que chez 10 femmes âgées de 46 à 56 ans normalement réglées le pic de LH est conservé suivi d'une ovulation alors que déjà les taux de FSH sont élevés. Chez 2 femmes étudiées sur 14 cycles en 2 ans, il apparaît une anarchie de la sécrétion de LH qui ne présente plus l'aspect de décharge ovulatoire au cours du cycle mais semble directement lié au niveau de sécrétions oestrogéniques. Dans le travail de YEN et TSAI (1972) de FRANCHIMONT (1971) et WISE (1973) il faut des doses d'oestrogènes plus fortes que pour FSH, pour effondrer le taux de LH et très souvent malgré l'élévation des doses on ne peut annuler son taux comme on le fait pour FSH. Par ailleurs avant la ménopause si l'on observe un pic de LH de la même nature que le pic ovulatoire déclenché par une dose d'oestrogène en fin de phase folliculaire (YEN 1971) ce pic disparaît lors de la ménopause installée. Cependant, ODELL et SWERDLOFF en 1968 ont montrés qu'après 10 jours d'imprégnation oestrogénique (100 µg d'Ethinyl Oestadiol per os par jour) une

intramusculaire de 10 mg de PROGESTERONE déclenchait un pic de LH. Cette expérience a été retrouvée chez six femmes de 10 explorées par NILLIUS et WIDE en 1971 mais n'a pu être confirmée par WISE en 1973. La progestérone seule n'a aucun effet.

EN SOMME

Au cours de la ménopause, on observe une rupture entre la commande centrale et la réponse ovarienne sans que l'on puisse dire qui des deux a rompu l'harmonie.

Pour approcher l'étude du retro control des oestrogènes sur les gonadotrophines et en particulier du retro control positif sur LH nous proposons comme test d'exploration le test au citrate de CLOMIPHENE.

CHAPITRE II

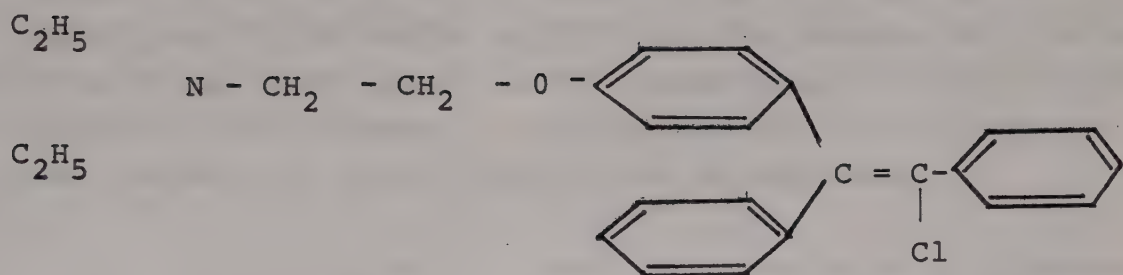
LE CITRATE DE CLOMIPHENE

LE CITRATE DE CLOMIPHENE

I - STRUCTURE CHIMIQUE

Le Citrate de CLOMIPHENE est un dérivé du CHLORTRIANSENE, commercialisé sous le nom de CLOMID en comprimé de 50 mg par les laboratoires MERREL-TORAUDE (MRL 41). Il fait parti des ANTIOESTROGENES dont une revue générale a été donnée par C. Burnett LUNAN et Arnold KLOPPER (Clinicol End (1975)4-551-572).

CITRATE DE CLOMIPHENE (MER-41)



1 | p- (β DIETHYL AMINO ETHOXY) PHENYL | -1-2- DIPHENYL-
2-CHLORETHYLENE

II - MODE ET LIEU D'ACTION

D'UNE FACON GENERALE le citrate de clomiphène est capable de pénétrer dans les cellules qui possèdent un récepteur cytosolique pour le 17 β oestradiol et d'être reconnu par ce récepteur. Il peut pénétrer dans le noyau en totalité ou en partie avec ce récepteur (KATZENELLEN BOGEN 1975) et déclencher un effet biologique sous la forme d'une synthèse de protéine. Selon l'environnement en 17 β oestradiol il peut déplacer celui ci et agir comme un antioestrogène, mais il peut aussi agir pour son propre compte comme le 17 β oestradiol.

C'est ainsi que chez la femelle de singe castrée il agit comme un oestrogène sur la muqueuse vaginale, alors que chez la femelle en activité génitale il agit à ce niveau comme un antioestrogène (MARCUS 1965).

- LIEU D'ACTION

. Il agit sur presque toutes les cellules cibles du 17 β oestradiol : utérus, vagin, poumon (TERENIUS 1971 et HAHNEL 1973) et en particulier au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse (KATO 1968 - KAHWANGO 1970). Il semblerait qu'il y ait plus de récepteurs au niveau hypophysaire chez le rat et qu'il faut plus de citrate de CLOMIPHENE pour déplacer le 17 β oestradiol dans l'hypothalamus que dans l'hypophyse (100 fois plus selon KATO). BAIER en 1969 et BOYAR en 1970 par des dosages de l'hormone hypothalamique libérant LH (LHRH) optent pour un mode d'action hypothalamique. Actuellement, il est impossible de trancher sur le niveau prédominant entre hypophyse et hypothalamus.

. Il agit aussi au niveau de l'ovaire et du placenta en favorisant l'aromatisation de la testostérone et de la delta 4 androstenedione (SMITH 1963 - KITSNER 1965) en oestrogènes. Une action directe sur la production des androgènes par la surrénale a été évoquée par CATHRO (1970), le citrate de CLOMIPHENE agirait donc à ce niveau comme oestrogène par l'intermédiaire de la 3 β ol deshydrogénase (GOLDMAN 1969) qu'il inhiberait.

III - UTILISATION THERAPEUTIQUE

Curieusement, le CLOMIPHENE a d'abord été utilisé comme contraceptif. Puis ses effets contraires reconnus par KISTNER et SMITH (1959), l'on fait utiliser comme déclencheur de l'ovulation dans les cas de stérilité féminine ou d'aménorrhée. Chez l'homme ses effets sur la spermatogénèse ont été reconnus mais HELLER 1969 et SANTER 1971 ont soulignés son action inhibitrice à des doses supérieures à 200 mg. Depuis de nombreux travaux font état

des résultats obtenus sur l'ovulation et la stérilité masculine en précisant les modalités du traitement : en particulier la dose et la durée.

IV - TEST D'EXPLORATION

- C'est en 1965 que DICKEY et coll. ont montrés que l'ovulation déclenchée par le clomiphène s'accompagnait d'une élévation précoce de FSH dans les urines puis d'un pic de LH préovulatoire.

- NEWTON (1971) chez la femme et BARDIN chez l'homme (1967) ont proposés un test d'exploration hypophysaire donnant de 50 à 200 mg de CLOMID par jour pendant 5 jours. Ces auteurs n'observent pas de réponse ni sur les gonadotrophines , ni sur les androgènes ou oestrogènes en cas d'hypophysectomie ou de déficit anté hypophysaire.

- Ce test dans l'exploration du GONADOSTAT en physiologie a permis une meilleure compréhension des mécanismes de rétrocontrôls exercés par les oestrogènes.

. Avant la puberté KULIN - GRUMBACK et KAPLAN en 1969 ont démontré que le taux de gonadotrophines est très sensible à de petites doses d'oestrogènes qui le freinent. A la puberté chez le garçon comme chez la fille, les gonadotrophines s'élèvent et deviennent moins sensibles aux oestrogènes. Parallèlement la réponse de LH sous LHRH s'élève de la prépuberté à l'âge adulte. Il y a donc une modification du seuil de sensibilité des gonadotrophines aux oestrogènes. Ceci a été argumenté par le fait que le citrate de clomiphène abaisse FSH et LH avant la puberté et au contraire les stimule dès le stade III de la classification de TANNER. Il y a donc non seulement une modification du seuil de retro control mais une inversion de celui-ci avec l'apparition du retro control positif, corroboré par le fait que les oestrogènes à petites doses font monter LH après la puberté. NANKIN en 1971 et CATHRO la même année ont confirmé les travaux de KULIN , GRUMBACK et KAPLAN.

. Au cours du cycle menstruel , l'effet retrocontrol positif des oestrogènes sur LH est bien démontré (TSAI et YEN 1972) mais cet effet n'est pas de la même intensité en phase folliculaire précoce et au milieu du cycle où la réponse est très intense. De même la sortie de LH sous LHRH (WANG 1976) est explosive au moment de l'ovulation. Enfin la réponse au citrate de clomiphène (VANDEN BERG et YEN 1973) est intense en phase folliculaire mais absente en phase lutéale pour LH.

Il y a donc des modifications du seuil de rétro control non seulement au moment de la puberté mais tout au long du cycle de la femme en activité génitale. Ces modifications peuvent être saisies par le test au citrate de clomiphène.

. Lors de la MENOPAUSE le citrate de clomiphène a été utilisé pour son effet antioestrogénique favorable dans les cancers et les hyperplasies de l'endomètre (KITSNER 1966) . Quelques cas de la littérature font état de non réponse au clomid dans les ménopauses précoces (PAULSEN 1963 et ADAMAPOULOS 1971) . Enfin HASHIMOTO en 1976 a démontré une baisse significative de LH et FSH après 7 jours de 200mg de CLOMID et une réponse diminuée de LH sous LHRH mais inchangée de FSH.

A notre connaissance aucune étude du gonadostat au cours de la ménopause n'a été faite par l'utilisation du citrate de CLOMIPHENE.

CHAPITRE III

MATERIEL CLINIQUE ET PROTOCOLE .

A - MATERIEL CLINIQUE

Nous avons exploré douze femmes de 33 à 78 ans, recrutées dans le service d'ENDOCRINOLOGIE du Professeur GUINET à l'hôpital de l'ANTIQUAILLE. Toutes ont eu un enfant au moins. L'âge de la survenue de l'aménorrhée varie entre 37 ans et 50 ans sauf dans un cas de ménopause précoce (sujet 7). Toutes ces malades ont présenté des bouffées de chaleur et semblaient cliniquement indemnes de toute pathologie hypophysaire. Cinq de nos sujets sont obèses, seul motif de l'hospitalisation ; une est diabétique insulino-dépendante (sujet 10) ; deux présentaient un accident vasculaire cérébral mineur et régressif ; deux avaient un bilan pour nodule thyroïdien (froid à la cartographie).

Dans les antécédents, on note deux cholécystérectomies pour lithiase et deux hystérectomies pour fibrome avec conservation d'un ovaire. Aucune malade ne prenait de traitement oestrogénique ou oestroprogestatifs au moment du test. Une seule malade était sous digitallo-diurétique. On note une interférence médicamenteuse chez le sujet 2 qui a reçu 25 mg de phényl propionate de NORANDROSTERONE 5 jours avant le début du test et le jour 4 du test. Cette interférence sera discutée.

B - PROTOCOLE

Les prises de sang sont effectuées tous les matins à 8 heures par ponction d'une veine du pli du coude et recueillies dans un tube sec avant centrifugation rapide et conservation du plasma dans congélateur. Un seul témoin jusque là nous a permis d'étudier les variations spontanées d'un jour à l'autre sous aucun traitement. Trois protocoles d'étude sous CITRATE DE CLOMIFENE (CLOMID) ont été réalisés :

- PROTOCOLE A

Les jours zéro et un (J0-J1) sont des jours témoins. Après la prise de sang de J1, un comprimé de CLOMID 50 mg est donné par la bouche ainsi qu'aux jours 2-3-4 et 5. Le test se poursuit jusqu'au jour 10.

- PROTOCOLE B

Les jours zéro et un servent de témoin. Après la prise de sang à 8 heures le matin du jour 1 sont donnés 4 comprimés de 0,5 gr. de DEXAMETHASONE (soit 2 gr.) et jusqu'au jour 12. Après la prise de sang du jour 4 est donné un comprimé de CLOMID 50 mg jusqu'au jour 8. Le test se poursuit jusqu'au jour 14.

- PROTOCOLE C

Les jours zéro, un et deux sont des jours témoins. Après la prise de sang de J2, 4 comprimés de CLOMID sont donnés par la bouche et ainsi qu'aux jours 3-4-5 et 6. Le test se poursuit jusqu'au jour 12.

Chaque test s'est déroulé sans incident et la tolérance clinique a été absolue puisque nous n'avons noté ni douleurs pelviennes, ni nausées, ni manifestations psychiques comme cités dans la littérature (C.B. LUNAN and A. KLOPPER , 1975). La dexaméthasone a été bien supportée.

	ANTECEDENTS	MOTIF DE L'HOSPITALISATION	MENOPAUSE	PROTOCOLE
<u>sujet 7</u> TEM. Yasmina 33 ans lm 56 50 Kg	sans enfant	aménorrhée secondaire	30 ans	C
<u>sujet 8</u> IMB. Monique 40 ans lm 61 89 Kg	2 enfants	Régime à 1000 calories	37 ans	D
<u>sujet 9</u> PIL. Renée 52 ans lm 61 90 Kg	2 enfants Hystérectomie + Ovariectomie en 61 gauche	Régime à 1000 calories	37 ans présumée	D
<u>sujet 10</u> THO. Marie-Claude 53 ans lm 54 52 Kg	Diabète II Cholecystectomie	35 U de MZN	50 ans	D
<u>sujet 11</u> SUR. Emilienne 63 ans lm 56 78 Kg	2 enfants	Régime à 1000 calories	40 ans	D
<u>sujet 12</u> DES. Antoinette 77 ans lm 59 57 kg	5 enfants	goitre toxique	50 ans	TEMOIN

	ANTECEDENTS	MOTIF DE L'HOSPITALISATION	MENOPAUSE	PROTOCOLE
<u>sujet 1</u> SAU. Catherine 74 ans 1m60 56 Kg	1 enfant - 2 F.C. Hystérectomie à 50 ans + Ovariectomie D.	Trouble de la parole	50 ans	A
<u>sujet 2</u> CUO. Anna 78 ans 1m60 45 Kg	2 enfants Cholecystectomie en 1966	Baisse de l'état général Insuffisance cardiaque	50 ans	A
<u>sujet 3</u> BLA. Séraphine 75 ans 1m60 53 Kg	2 enfants	Hémi-parésie G.	50 ans	A
<u>sujet 4</u> BES. Andrea 63 ans 1m62 102 Kg	9 enfants	Régime à 1000 calories	50 ans	A
<u>sujet 5</u> GRA. Renée 53 ans 1m64 94 Kg	7 enfants - 2 FC	Régime à 1000 calories	50 ans	C
<u>sujet 6</u> BER. Agathe 66 ans 1m46 54 Kg	4 enfants	nodule thyroïdien (froid)	50 ans	C

CHAPITRE IV

TECHNIQUE

TECHNIQUE

Nous avons appliqué le dosage radioimmunologique de la TESTOSTERONE et de la DELTA 4 ANDROSTENEDIONE tel qu'il nous a été enseigné par le Docteur M.G. FOREST*. Le dosage de la DEHYDROEPIANDROSTERONE a été effectué par le Docteur E. de PERETTI* avec la collaboration de E. CADILLON et celui de la 17 OH PROGESTERONE par le Docteur M.G. FOREST.

1 - MATERIEL

TESTOSTERONE RADIOACTIVE : il s'agit d'un isotope tritié en 1-2-6 et 7 fournit par la NEW ENGLAND NUCLEAR CORPORATION et purifié par 2 chromatographies successives sur papier dans 2 systèmes différents de solvants. Le composé est conservé à -20° C dans l'éthanol absolu et régulièrement contrôlé.

L'ANTIGENE : est un composé - (O CARBOXY METHYL) OXIME obtenu selon la méthode d'ERLANGER et al et couplé à la sérum albumine bovine . 2 mg de produit, dissous dans 1 ml de sérum salé, et émulsionné avec 1 ml d'adjuvant de FREUND sont injectés par voie sous cutanée à des lapines, d'abord tous les 10 jours puis chaque semaine. L'anticorps à des titres corrects a été obtenu en 6 semaines.

L'ANTICORPS utilisé dans cette étude (6A) a été obtenu par saignement total de l'animal après 65 jours d'immunisation. Il est conservé par aliquots de 1 ml à -20°C à la dilution de $\frac{1}{500}$ e la dilution finale est effectuée à chaque réaction. Tout au long de ce travail nous avons utilisé une dilution de $\frac{1}{60.000}$ donnant une liaison d'environ 70 % du traceur et en présence de 1000 pg

* UNITE DE RECHERCHE ENDOCRINIENNES ET METABOLIQUES CHEZ L'ENFANT
INSERM U 34 - Hôpital DEBROUSSE LYON - Directeur Pr. J. BERTRAND

de TESTOSTERONE FROIDE une variation de 60 % . Cet anticorps a une capacité de 450 µg/100 ml et sa constante d'association déterminée à 4°C par la méthode de SCATCHARD est de $1,23 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$.

LES SOLVANTS : on utilise l'ISOCTANE, l'ETHYLENE GLYCOL et l'ACETATE D'ETHYL non repurifiés et tous de qualité spectrométrique (MERCK) ; du BENZENE récemment distillé avant usage (PROLABO) et de l'ETHERETHYL de qualité anesthésique (GIFRER).

LE TAMPON GELATINE est composé de tampon phosphate (ph 7,1-0,1M) auquel 0,9 % (poids sur volume) de chlorure de sodium, 0,1 % de gélatine et 0,1 % d'azoture de sodium sont ajoutés. La gélatine (PROLABO) n'absorbe pas la testostérone.

LA CELITE (HYFLOW) est lavée à plusieurs reprises par l'acide chlorhydrique 6 N jusqu'à ce que celui ci devienne clair puis rincée à l'eau distillée jusqu'à neutralité et finalement par du méthanol distillée. Après séchage la CELITE est activée au four à 600°C pendant 6 heures et conservé au dessiccateur.

2 - METHODE

Le dosage se réalise en trois étapes :

A - EXTRACTION

Les prélèvements sont réalisés suivant les heures prévues par chaque protocole, dans une veine du pli du coude , sur tube hépariné rapidement centrifugé pour séparé le plasma conservé au congélateur.

Les prises d'essai varient de 1,5 à 3 cc et le plasma est placé dans un tube à col rodé de 10 à 30 cc.

Pour les rendements on ajoute 0,1 ml de solution de TESTOSTERONE TRITIEE à 40.000 Coups par minute et par ml (cpm/ml) dans le tampon gélatine et 0,1 ml de DELTA-4-ANDROSTENEDIONE TRITIEE à 20.000 cpm/ml.

L'EXTRATION s'effectue à deux reprises dans 3 volumes d'ETHER par

volume de prise d'essai, à ph basique (adjonction de 0,08 ml de solution de soude 3 N).

L'extrait est lavé une fois par 2 cc de H₂O bidistillée, ramené à la neutralité par une solution d'acide chlorhydrique 1 N, et enfin évaporé à sec.

B - COLONNES

Il s'agit d'une CHROMATOGRAPHIE D'ABSORPTION qui utilise comme phase stationnaire un mélange de célite et d'éthylène glycol (1 ml par gramme de célite) et comme phase mobile une solution d'ISOCTANE (TNP) à pourcentage croissant de BENZENE (3 % et 25 %) et d'ACETATE D'ETHYL (25 %).

On prépare des colonnes de verre, siliconées, de 0,8 mm de diamètre et de 40 cm de hauteur, dans lesquelles 800 mg de célite, activée et préalablement mélangée soigneusement à l'éthylène glycol, sont introduits et tassés jusqu'à hauteur de 6 cm.

Cette colonne est rincée par 2 ml de TNP et on pratique le DEPOT en deux fois après reprise de l'extrait sec dans 2 fois 3 CC de TNP. Selon sa polarité chaque stéroïde est alors déplacé par les solutions de solvants :

. Dans le premier éluat (6 ml de TNP - 3 % BENZENE) se déplace la DELTA 4 ANDROSTENEDIONE.

. Dans le deuxième éluat (6 ml de TNP - 25 % BENZENE) se déplace la DEHYDROEPIANDROSTERONE.

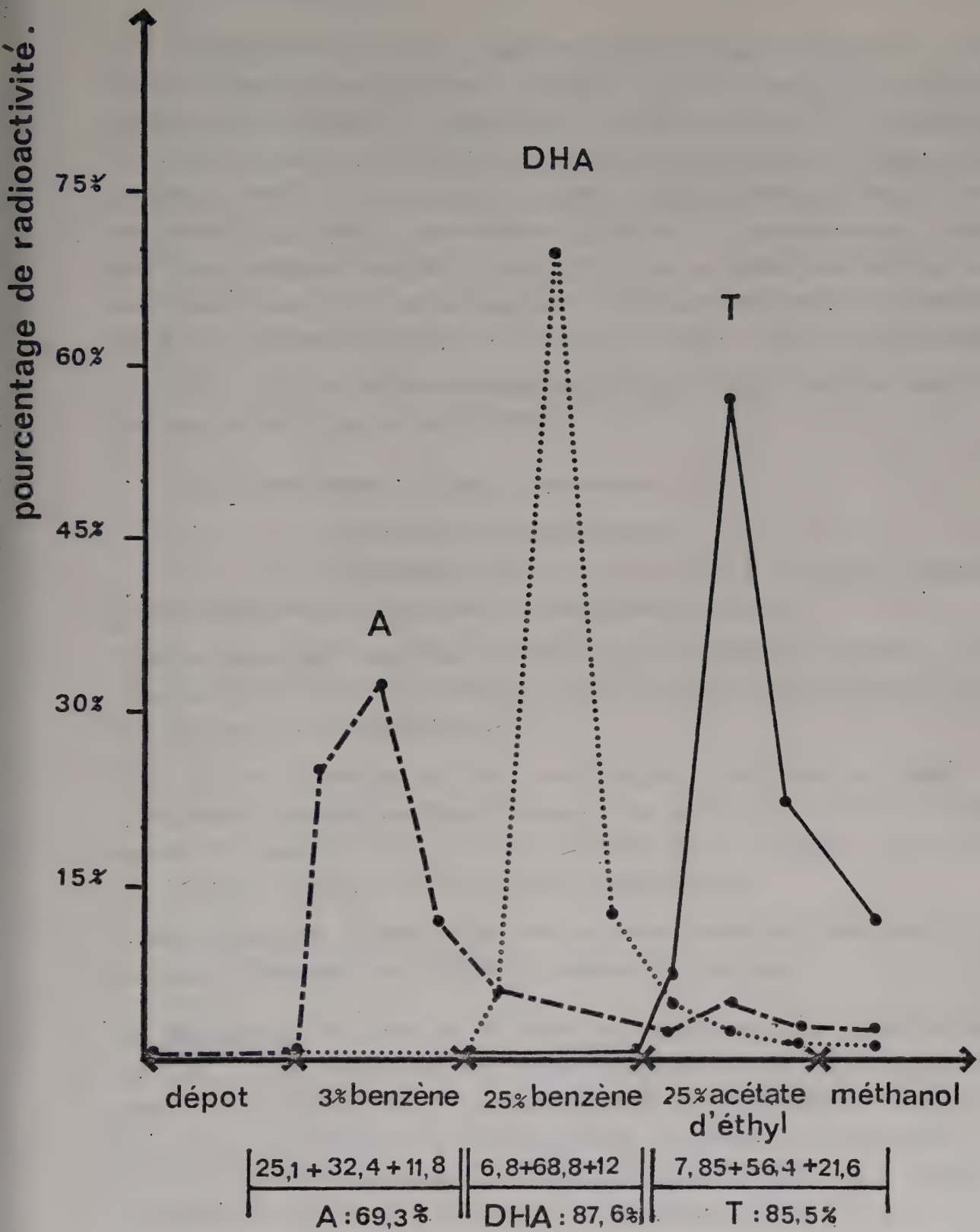
. Dans le troisième éluat (6 ml de TNP - 25 % ACETATE D'ETHYL) ensemble : TESTOSTERONE et 17 OH PROGESTERONE.

A la sortie de la colonne chaque éluat es évaporé à sec.

Le profil de cette colonne (voir schéma) montre que :

- 69,3 % de l'A sort dans le premier éluat
- 87,6 % de la DHA sort dans le deuxième éluat
- 85,8 % de la T sort dans le troisième éluat

Ainsi, on comprend que si l'A doit avoir son propre rendement, la T et la DHA peuvent utiliser le même rendement. Par ailleurs, pour la 17 OH PROGESTERONE qui sort avec la T dans le 3ème éluat, on pourra utiliser aussi un rendement commun.



PROFIL DE COLONNE DE CELITE
séparation de l'androsténédione, la, dihydroépiandrostérone
et la testostérone.

C - REACTION

L'A est REDUITE en T par reprise de l'extrait sec dans 0,2 ml de solution de brohydrure de sodium (0,06 gr pour 20 ml de méthanol bidistillé). La réduction est effectuée à 4°C pendant 10' et arrêtée par une goutte d'acide acétique glacial. Après évaporation à sec, l'extrait est repassé sur colonne de célite pour ne recueillir que le troisième éluat de la testostérone. Ceci explique compte tenu de l'équilibre de la réduction et le passage successif sur 2 colonnes que pour l'A les rendements soient de 25 à 45 % selon les series, contre 60 à 75 % pour la testostérone. L'extrait sec de TESTOSTERONE est repris dans 1 ml de tampon gélatine et bien agité au VORTEX.

Ce ml est réparti en 4 fractions :

- . 0,2 ml pour le rendement
- . 3 aliquots de 0,1 - 0,2 et 0,4 ml pour la réaction, introduits dans les tubes disposables en verre.

Chaque tube est complété à 0,5 ml par du tampon gélatine. une courbe standard est préparée avec 10 points en duplicate de 0 à 1000 pg de TESTOSTERONE.

Puis 0,2 ml d'une solution d'anticorps dilué dans le tampon gélatine sont introduits dans chaque tube et bien agités au VORTEX avant d'ajouter 0,1 ml d'une solution de T tritiée à 200.000 cpm/ml ($\sim$ 20.000 coups par minute dans chaque tube).

L'équilibre de la réaction est obtenue, soit au bain marie à 37°C pendant 2 heures, soit à 4°C pendant 12 heures.

LA SEPARATION T libre et T liée est effectuée à 4°C par addition de 1 ml d'une solution de charbon DEXTRAN dans le tampon phosphate (0,1 M à ph 7,1). Le surnageant est introduit dans un pot de verre contenant 10 ml de solution de BRAY. Les pots sont comptés dans un spectrophotomètre à scintillation liquide à 3 canaux (PACKARD model 3003). L'erreur de comptage est inférieure à 1,5 %. Le BLANK COMPTEUR (bruit de fond) est soustrait après avoir ramené chaque comptage en CPM.

D - LES CALCULS

Le principe du dosage radioimmunologique est d'étudier la liaison d'une substance marquée (ici radioactive) sur une protéine (ici un anticorps) et de mesurer le déplacement de cette réaction par une quantité d'abord connue de substance non marquée (pour la courbe standard) puis inconnue, de substance à doser.

Ici la courbe standard est dessinée en posant en ordonné le pourcentage de testostérone liée c'est à dire en comptage la radioactivité liée sur la radioactivité totale mise au départ, et en abscisse la masse de testostérone en picogramme par ml correspondant à cet équilibre. Dans notre étude avec un anticorps au 1/60.000e nous avons obtenu un % au 0 à 70 % et une variation de 60 % pour 1000 pg de testostérone introduit.

Pour chaque pot, on calcule le % de TESTOSTERONE liée que l'on reproduit sur la courbe standard ce qui permet de connaître la quantité de TESTOSTERONE à doser. Ainsi pour chaque plasma, 3 valeurs sont obtenues par les 3 aliquots ce qui permet un bon contrôle du dosage. Le résultat est corrigé par le rendement et ramené à 1 ml. On exprime le résultat final en nanogramme par millilitre (ng/ml).

3 - RESULTATS

RENDEMENT : dans notre étude sur 18 séries, le rendement final de la TESTOSTERONE a été de 67 % $\pm$ 10 % et celui de la DELTA 4 ANDROSTENEDIONE de 33 % $\pm$ 6 %.

VALEUR DU BLANC : le blanc est mesuré à partir de 2 ml d'eau bidistillée additionné du traceur radioactif. Pour les deux androgènes mesurés il est de : 40 pg $\pm$ 14

PRECISION DE LA METHODE : Lorsque l'on ajoute 1000 pg de TESTOSTERONE à de l'eau distillée ou à un plasma de femme ovariectomisée et surrénalectomisée, les résultats sont identiques (1005 $\pm$ 37 et 1002 $\pm$ 52). Il n'y a donc pas de BLANC PLASMA.

Lorsque l'on mesure le % au 0 sur 18 séries, il est de 70 % $\pm$ 2,90 pour dilution finale de 1/60.000. Le coefficient de variation est de 4 %.

Pour les standards, c'est à dire 1000 pg de TESTOSTERONE ou de DELTA 4 ANDROSTENEDIONE dans 2 ml d'H₂O bidistillé sur 18 séries, on retrouve respectivement :

. 1093 $\pm$ 94 soit un coefficient de variation ($\frac{SD}{\bar{X}}$) de 8 %.

. 926 $\pm$ 90 soit 9 % de coefficient de variation.

Nous avons à chaque série, prélevé un échantillon d'un POOL de RAT, dans lequel différents plasmas sont mélangés. Nous avons obtenu :

. 207 $\pm$ 25,9 ng/100 ml pour la TESTOSTERONE soit 12 % de coefficient de variation.

. 24,5 $\pm$ 3,5 ng/100 ml soit 14 % de coefficient de variation d'une série à l'autre.

Au total, entre nos mains, le COEFFICIENT DE VARIATION INTER ESSAI EST DE 10 %.

SPECIFICITE : elle dépend de la spécificité de l'anticorps.

22 stéroïdes différents ont été testés. Les réactions croisées sont données dans le tableau suivant .

seule la DEHYDROTESTOSTERONE (DHT) présente une réaction croisée importante. Elle est éluee avec la dehydroépiandrosterone mais celle ci est dosée avec un anticorps spécifique dont la réaction croisée avec la DHT est négligeable.

L'oestrone qui passe avec la testostérone partiellement ne présente pas de réaction croisée avec elle, et donc est négligeable. Par contre, la 17 OH PROGESTERONE qui sort dans le même éluat que la TESTOSTERONE permet de pratiquer son dosage en utilisant le même rendement, la reprise avant réaction dans le tampon gélatine se fait dans 1,7 ml au lieu de 1 ml et les deux réactions sont pratiquées en même temps, avec le même nombre d'aliquot et des anticorps différents.

STEROIDES	% de REACTION CROISEE	REMARQUES
DIHYDROTESTOSTERONE	65 %	éliminé avant par la colonne.
ANDROST-4-ENE 3 α , 17 β DIOL	13,4 %	éliminé après par la colonne.
5 α ANDROSTAN-3 β , 17 β DIOL	7,9 %	ne passe qu'à moitié dans la colonne.
5 α ANDROSTAN-3 α , 17 β DIOL	6,3 %	
DELTA 4 ANDROSTENDIONE	1,05 %	éliminé avant par la colonne. ne sort pas de la colonne.
ANDROST-5-ENE 3 α , 17 β DIOL	1,13 %	
5 β ANDROSTAN-3 β , 17 β DIOL	5,8 %	
5 β ANDROSTAN-3 α , 17 β DIOL	3,2 %	
DEHYDROEPIANDROSTERONE	< 0,001	éliminé avant par la colonne.
ANDROSTERONE	< 0,001	
ISO-ANDROSTERONE	< 0,001	
EPI-ANDROSTERONE	< 0,001	
17 HYDROXYPROGESTERONE	< 0,001	passe avec la testostérone.
DESOXYCORTICOSTERONE	< 0,001	
CORTISOL	< 0,001	éliminé après par la colonne.
ESTROGENES	< 0,001	

POURCENTAGE DE REACTION CROISEE DE DIFFERENTS STEROIDES

(rapport de la masse de testostérone qui
déplace 50 % du traceur sur la masse de
stéroïdes à tester)

4 - LE DOSAGE RADIOIMMUNOLOGIQUE DE LA 17 OH PROGESTERONE procède d'une méthode similaire (M.G. FOREST 1976) et utilise un anticorps spécifique contre un composé 3-(O-carboxyméthyl) oxine de la 17 OH PROGESTERONE. Sa constante d'affinité est de $1,6 \times 10^{10}$ litre/mole. Il est utilisé à la dilution finale de 1/60.000e ce qui donne un pourcentage de liaison du traceur de 70 % et une variation de 90 % de liaison lorsque l'on ajoute 1000 pg de 170HP sur les 40 stéroïdes testés, 2 seulement ont une minime réaction croisée : la 3β -17 α dehydroxy - 5 pregnen 20 one (ou 17 OH PREGNENOLONE) 10 % et la 3α -17 α dehydroxy 5 β pregnan 20 one 15 %. Le radioimmuno essai se réalise dans les mêmes conditions que pour la testostérone. Le coefficient de variation est inférieur à 5 %.. LE BLANC est de : $4,4 \pm 4,3$ pg (n = 434).

5 - LE DOSAGE DE LA DEHYDROEPIANDROSTERONE utilise un anticorps contre la composé 17(0-Carboxyméthyl) oxine de la DHA. Il est utilisé à la dilution finale de 1/1650 et le pourcentage de liaison du traceur est de $43,5 \% \pm 0,97$. Sur les 17 stéroïdes testés, seules l'isoandrostérone et l'androstenedione ont une réaction croisée de 8,4 et de 4,7 % respectivement. Dans le deuxième éluat de la colonne, 46 % de l'isoandrostérone passe avec la DHA. Ceci implique une légère surestimation de la DHA.

Cependant, si l'on compare le présent radioimmunoessai avec une technique à double isotope sur trois pools de plasma, on obtient une excellente corrélation entre les deux méthodes ce qui démontre la spécificité de ce radioimmuno essai. La précision intra et inter essai est marqué par un coefficient de variation de 5,5 et 6 % (n = 10). Le blanc est de $13,7$ pg $\pm 6,3$. Il n'y a pas de blanc plasma.

6 - LE DOSAGE RADIOIMMUNOLOGIQUE DES GONADOTROPHINES a été réalisé dans le laboratoire du Professeur TOURNIAIRE à l'hôpital de l'ANTIQUAILLE par mesdemoiselles Michèle FEVRE et Françoise CUZIN.

Le dosage de l'hormone LUTEINISANTE est réalisé selon la méthode d'ODELL (1966) rapportée par J TOURNIAIRE (1972). Les anticorps utilisés sont des antigonadotrophines chorioniques (anti hCG) qui ont une réaction croisée avec la LH humaine.

L'hormone lutéinisante purifiée utilisée pour le marquage est la HLM calbiochem. Le standard est de l'HMG IRP 2 (human menopausal gonadotrophin : 2ème préparation de référence du Medical Research Council). Les résultats sont exprimés en milliunités d'HMG/ml. La limite de la méthode est de 6 mUI/ml. La spécificité de l'anticorps est marquée par l'absence d'interférence avec l'hormone follicule stimulante et avec l'hormone thyreostimulante (TSH). Le coefficient de variation intraessai est de 9 % et interessai de 10%.

Le dosage de l'hormone FOLLICULO STIMULANTE utilise un anticorps préparé chez le lapin et préabsorbé avec HCG (human chorionic gonadotrophin) fourni par le NIAMDD (National Institute of Arthritis, Metabolism and Digestive Diseases - BETHESDA) .

L'hormone marquée est la préparation LER 1366. Les résultats sont exprimés en milli-unités de standard HMG IRP 2 par millilitre. La limite de la méthode est de 6mUI/ml. Le coefficient de variation est identique à celui de LH .

CHAPITRE V

RESULTATS

RESULTATS

I - TAUX DE BASE

Dans le tableau n°1, nous rapportons la moyenne des taux de base des 4 androgènes que nous avons dosés chez 21 femmes ménopausées. Par la même méthode de dosage nous indiquons les résultats obtenus chez 24 femmes en phase folliculaire et chez 10 en phase lutéale par le Docteur Maguelone FOREST et le Docteur Evelynne de PERETTI. A titre indicatif les résultats chez 29 adultes jeunes de sexe masculin sont rapportés.

II - SUJET TEMOIN

Le tableau n°2 , montre les variations spontanées des gonadotrophines et des 4 androgènes, d'un jour à l'autre, sur une période de 7 jours chez une femme ménopausée ne prenant aucun traitement.

III - TEST AU CITRATE DE CLOMIPHENE

- Dans les tableaux 3-4-5 et 6 sont donnés les résultats, au cours d'un test ou après 2 jours témoins chaque sujet prenait le matin un comprimé de 50 mg de CLOMID.

- Dans les tableaux 7-8 et 9 la même épreuve est réalisée sous DEXAMETHASONE 2 mg par jour après 2 jours témoins et 2 jours sous freinage chaque sujet a pris 50 mg de CLOMID pendant 5 jours.

- Enfin dans les tableaux 10-11-12 et 13 les résultats sous 200 mg de CLOMID pendant 5 jours après 3 jours témoins sont donnés.

- Chaque tableau comporte :

. Le nom et prénom du sujet avec son numéro

. Les modalités du test en indiquant dans la marge à gauche les jours de prise de CLOMID et de DEXAMETHASONE.

. En bas la moyenne des taux de base des jours témoins puis en dessous la moyenne des taux obtenus sous CLOMID.

		T *	A *	17OHP *	DHA *
♀ phase folliculaire	$\bar{X}$	25,4	77,5	42,2	515
	SD	± 4,5	± 33,4	± 9,3	± 107
	n	24	24	24	22
♀ phase lutéale	$\bar{X}$	35,5	143	240	
	SD	± 8,5	± 57	± 76,5	
	n	10	10	10	
♀ ménopausée	$\bar{X}$	20,5	62	48,3	193
	SD	± 7,8	± 30	± 31,5	± 159
	n	21	21	21	12
♂ adultes jeunes	$\bar{X}$	599	116	117	642
	SD	± 129	± 37	± 34	± 112
	n	29	29	29	18

* ng/100 ml

VALEURS MOYENNES DES TAUX DE
BASE DES 4 ANDROGENES ETUDIES.

tableau 1

	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	T ng/100	A ng/100	17OHP ng/100	DHA ng/100
J0	86	62	16,5	46,5	14	37
J1	110	81	13,2	54	12	26
J2	90	86	16	69,3	14	40
J3	118	72	14,6	82	7	94
J4	80	52	16	60	12,5	31
J5	77	69	19,6	68	7	27
J6	72	54	18	66	11	54
$\bar{X}$	90,5	68	16,3	64	11	44
SD	17,3	13	2,1	11,5	3	24

SUJET TEMOIN

DES. Antoinette

Prise de sang tous les jours à 8 H

	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	T ng/100	A ng/100	17OHP ng/100	DHA ng/100
J0	80	53	21,6	45,1	23	51
J1	90	57	28,3	66,5	38,5	103
J2	89	52	29,2	89,5	70	122
J3	67	52	28,2	48,3	39,5	81
J4	65	54	34,3	104,2	126	209
J5	94	60	30,7	77,4	55	140
J6	72	44	31,2	69,7	59	102
J7	82	54	28,7	63,4	33	98
J8	112	57	35,13	135,6	231,5	246
J9	88	51	23,9	46,5	29	73
J10	95	52	23	41,5	14,5	50
J11	84	55	26,3	63	47,5	130
J12	94	56	-	67,7	-	168
J13	77	51	41,7	136,7	102	219
$\bar{X} \pm SD$ J0-J1	85 ± 7	55 ± 3	25 $\pm 4,5$	55,8 ± 15	30,8 ± 11	77 ± 37
$\bar{X} \pm SD$ J3-J8	82 ± 18	52 ± 7	31,4 $\pm 2,8$	83,1 $\pm 31,7$	90 $\pm 76,5$	146 ± 47

CLOMID 50 mg J1 à J5

SAU. Catherine 74 ans
sujet n°1

Tableau 3

	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	T ng/100	A ng/100	17OHP ng/100	DHA ng/100
J0	27	103	17,5	31,6	16	185
J1	47	118	17,7	37,5	29	221
J2	52	123	14,6	40	30	250
J3	122	161	13	40,8	36	147
J4	86	119	26,2	84,6	43	230
J5	74	87	36,1	40,3	35	118
J6	60	96	66,4	106	42	312
J7	75	100	23,6	38,1	29	137
J8	52	120	-	-	-	-
J9	59	100	17,8	50,7	36	268
$\bar{X} \pm SD$ J0-J1	37 ± 14	110,5 $\pm 10,5$	17,6 $\pm 0,14$	34,5 ± 4	22,5 ± 9	203 $\pm 25,5$
$\bar{X} \pm SD$ J3-J7	82 ± 21	112 ± 29	33 ± 20	62 ± 31	37,6 $\pm 5,7$	188 ± 81

CLOMID 50 mg J1 à J5

CUO. Anna 78 ans

sujet n°2

Tableau 4

	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	T ng/100	A ng/100	17OHP ng/100	DHA ng/100
J0	19	40	16,2	66,2	37	101
J1	24	38	16	66,1	38	87
J2	27	42	16,3	61,2	26	66
J3	28	39	20,6	58,7	24	91
J4	33	41	21,8	56,9	60	158
J5	42	42	21,7	40,4	15	59
J6	46	41	21,2	91,8	82	217
J7	54	39	12	77,4	50	100
J8	46	44	13,7	77,7	51	110
J9	37	46	12	63	38	80
$\bar{X} \pm SD$ J0-J1	21,5 $\pm 3,5$	39 ± 1	16,1 $\pm 0,1$	66,1 $\pm 0,07$	37,5 $\pm 0,7$	94 ± 10
$\bar{X} \pm SD$ J3-J8	41,5 $\pm 9,5$	41 ± 2	18,5 $\pm 4,4$	67 $\pm 18,6$	51,6 ± 24	124 $+ 56$

CLOMID 50 mg J1 à J5

BLA. Séraphine 76 ans

sujet n°3

Tableau 5

	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	T ng/100	A ng/100	17OHP ng/100	DHA ng/100
J0	76	57	22,2	75	103	117
J1	74	72	13,2	42,5	14	63
J2	66	58	17,3	77,1	66	87
J3	56	64	14,3	54	16	61
J4	103	64	18,4	105,2	153	180
J5	74	51	16	73,8	85	108
J6	72	62	19,2	67	30	77
J7	76	38	11,9	73,2	172	106
J8	73	74	12,8	54,2	59	111
J9	73	64	15,4	33,2	20	58
J10	81	60	9,9	37,7	25	50
X $\pm$ SD	75	64,5	17,7	64	58,5	90
J0-J1	$\pm 1,4$	$\pm 10,6$	$\pm 6,4$	± 19	± 63	± 38
X $\pm$ SD	75	58,8	15,4	71,2	85	107
J3-J8	± 14	$\pm 12,6$	± 3	± 19	± 59	± 41

CLOMID 50 mg J1 à J5

BES. Andrea 63 ans

sujet n°5

Tableau 6

	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	T ng/100	A ng/100	17OHP ng/100	DHA ng/100
J0	43	83	13,6	59	42,3	323
J1	60	53	13,4	65,3	39	295
J2	58	72		37	17,2	
J3	58	42	14,4	32	18,9	169
J4	55	51	11,3	30	19,9	164
J5	24	55	7,5	22,4	16,9	128
J6	45	49	6,3	14,2	11,8	73
J7	52	46	7,4	28	30,6	197
J8	52	52	6,6	27	24,7	177
J9	55	41	9,1	14,7	30,1	106
J10	44	42	6,23	20,2	22	118
J11	31	45	6,4	17,5	9,3	99
J12	42	42	6,7	13,7	11,7	71
J13	45	41	7,5	9,5	9,9	84
J14	63	63	10,2	42	76,8	349
$\bar{X} \pm SD$ J0-J1	51,5 ± 12	68 ± 21	13,5 $\pm 0,1$	62,1 $\pm 4,4$	40,7 $\pm 2,3$	309 ± 20
$\bar{X} \pm SD$ J3-J4	55 ± 2	47 ± 6	12,9 ± 2	31 $\pm 1,5$	19,4 $\pm 0,7$	166,5 $\pm 3,5$
$\bar{X} \pm SD$ J6-J12	46 ± 8	45 ± 4	6,96 $\pm 1,02$	20,7 $\pm 6,7$	20 ± 9	120 ± 49

CLOMID 50 mg J4 à J8
DEXAMETHASONE 2 mg J1 à J12
GRA. Renée 53 ans
sujet n°6

Tableau 7

	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	T ng/100	A ng/100	17OHP ng/100	DHA ng/100
J0	62	50	30	66	107	177
J1	60	54	28,6	64	63,5	144
J2	90	51	18	33,6	40	85,5
J3	97	51	20	53,7	42	154
J4	92	54	16	35,5	30	105
J5	78	43	10,6	35,8	30	85
J6	59	47	16,1	36,4	18,7	64
J7	90	58	15	45	55	89
J8	93	51	16,4	38,4	53,7	122
J9	90	40	12	32,6	19,5	71
J10	53	39	13	21	25	61
J11	64	40	15,5	25	33,7	80
J12	59	41	15	-	36,9	73
J13	83	47	12,8	20	39	194
J14	79	41	14	50	53	230
$\bar{X} \pm SD$ J0-J1	60 ± 1	52 ± 2	29,3 ± 1	65 $\pm 1,4$	85,3 ± 30	160 ± 23
$\bar{X} \pm SD$ J3-J4	95 ± 3	53 ± 2	18 $\pm 2,8$	43,7 $\pm 14,2$	36 $\pm 8,5$	130 ± 35
$\bar{X} \pm SD$ J6-J12	70 ± 17	45 ± 7	14,7 $\pm 1,6$	33 $\pm 8,8$	34,6 ± 15	80 ± 21

CLOMID 50 mg J4 à J8
DEXAMETHASONE 2 mg J1 à J12
BER. agathe 66 ans
sujet n°7

Tableau 8

	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	T ng/100	A ng/100	17OHP ng/100	DHA ng/100
JO	97	73	15,3	52	69	385
J1	77	51	16,1	47	76	343
J2	68	59	9,8	24,5	4	78
J3	76	63	11,5	22	1,5	39
J4	43	37	14,1	16,6	4,4	28
J5	68	46	14,8	17	5,6	53
J6	78	46	12,5	21,8	4,2	50
J7	41	40	9,1	16,4	2,9	40
J8	74	46	22	14,4	4	51
J9	49	36	20,3	15,2	<1	35
J10	43	35	8,6	15,4	2,5	37
J11	46	36	7,1	14,8	6,4	31
J12	47	36	7,6	18,5	5,3	38
J13	64	42	9	20,2	9,2	40
$\bar{X} \pm SD$ J0-J1	87 ± 14	62 ± 15	15,7 $\pm 0,6$	49,5 $\pm 3,5$	72,5 ± 5	364 ± 30
$\bar{X} \pm SD$ J3-J4	60 ± 23	50 $\pm 18,4$	12,8 $\pm 1,8$	19,3 $\pm 3,8$	3 ± 2	33,5 ± 8
$\bar{X} \pm SD$ J6-J12	54 ± 15	39 ± 5	12,6 $\pm 1,3$	16,7 $\pm 2,7$	3,7 $\pm 1,9$	40,3 $\pm 7,5$

CLOMID 50 mg J4 à J8

DEXAMETHASONE 2 ml J1 à J12

TEM. Yasmina 35 ans

Tableau 9

	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	T ng/100	A ng/100	17OHP ng/100	DHA ng/100
J0	56	39	13,5	33,4	13	24
J1	65	36	11,3	49,3	14	38
J2	38	28	12,3	67,2	20	52,8
J3	65	34	9,4	56,3	32	54,1
J4	43	28	7,7	58,4	12,3	64,8
J5	70	32	9	74	13,6	61,6
J6	59	30	10,6	55,8	29,2	51
J7	48	28	9,8	53,3	11,2	53,8
J8	58	32	9,3	44,4	26,2	49
J9	73	33	8,9	48,7	15,3	58,1
J10	62	30	9,3	33,4	21,6	60
J11	62	33	11,2	46,4	18,2	62,4
J12	46	26	11	61,9	16,7	63,2
J13	44	29	12,2	66,5	18,8	61,2
J14	57	36	13,2		45,9	60,4
J15	51	36	11,1	44,6	17,5	63,5
J16	106	39	13,8	57,4	28,7	61,4
$\bar{X} \pm SD$ J0→J2	53 ±14	34 ± 6	12,36 ± 1,1	50 ±16,9	15,7 ± 3,8	38,3 ± 14,4
$\bar{X} \pm SD$ J4→J11	59 ±10	31 ± 2	9,47 ± 1,07	51,8 ±11,87	18,5 ± 6,6	57,6 ± 5,7

CLOMID 200 mg J2 à J6
 SUR. Emilienne 63 ans
 sujet n°4

Tableau 10

	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	T ng/100	A ng/100	17OHP ng/100	DHA ng/100
J0	152	84	20	55	53	512
J1	122	79	22	72	51	517
J2	137	61	23	49	54	512
J3	89	63	22,1	53	33	471
J4	125	66	21,5	67	31	355
J5	104	70	24,4	59	35	416
J6	147	94	35,4	77	50	491
J7	122	75	32	88	24	348
J8	119	90	-	-	-	373
J9	134	70	35,5	78	39	474
J10	123	55	28,6	60	25	387
J11	120	88	29,8	88	34	513
$\bar{X} \pm SD$	135	75	21,6	58,7	52,6	513
J0-J2	± 15	± 12	$\pm 1,5$	± 12	$\pm 1,5$	± 3
$\bar{X} \pm SD$	123	74	29,6	73	33,7	426
J4-J11	± 11	± 13	$\pm 5,3$	$\pm 11,5$	$\pm 8,3$	± 67

CLOMID 200 mg J2 à J6

IMB. Monique 40 ans

sujet n°9

Tableau 11

	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	T ng/100	A ng/100	17OHP ng/100	DHA ng/100
J0	29	31	32,3	56	12	339
J1	51	32	26,5	50	31	451
J2	17	33	27	70	12	267
J3	24	27	-	-	-	-
J4	38	31	26,5	40,5	12	249
J5	38	28	25,6	61,7	12	222
J6	48	29	39	58	24	307
J7	41	30	28,4	44	21	316
J8	51	34	25,2	51	28	403
J9	39	32	25,2	45,5	-	-
J10	36	31	23	54,2	35	322
J11	41	37	24,3	45,6	23	270
J12	41	38	28,4	53	25	304
$\bar{X} \pm SD$	32	32	28,6	59	18	352
J0→J2	± 17	± 1	± 3	± 10	± 11	± 92
$\bar{X} \pm SD$	42	31	27,4	49	22,5	299
J4→J11	± 5	± 3	$\pm 5,4$	$\pm 7,6$	± 7	± 55

CLOMID 200 mg J2 à J6

PIL. Renée 53 ans

sujet n°10

	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	T ng/100	A ng/100	17OHP ng/100	DHA ng/100
J0	130		16	49	16	70
J1	141		28	44	110	224
J2	128		23,2	40,4	13	76
J3	137		20,2	32,5	15	43
J4	85		18,2	60	27	79
J5	140		18,5	75,5	43	93
J6	138		20,8	39	33	66
J7	119		18,8	31	21	55
J8	107		19,5	41	163	170
J9	108		20,5	31	63	89
J10	104		36,8	50,5	142	136
J11	115		18,4	21	23	46
J12	108		32,7	44	40	80
$\bar{X} \pm SD$	133		22	44	46	123
J0→J2	± 7		± 6	$\pm 4,5$	± 55	± 87
$\bar{X} \pm SD$	114		21	46	64	91
J4→J11	± 18		± 6	$\pm 16,3$	± 56	± 42

CLOMID 200 mg J2 à J6
 THO. marie-claude 53 ans
 sujet n°11

Tableau 13

CHAPITRE VI

INTERPRETATION

INTERPRETATION

I - DEFINITION DES VARIATIONS SPONTANÉES

- Dans le tableau n° 14 sont indiqués les pourcentages de variation spontanée chez le sujet pris pour témoin et chez qui une prise de sang a été réalisée tous les matins sur une période de 7 Jours.

- Dans le tableau n°15 nous avons calculé le pourcentage de variation spontanée d'un jour à l'autre en l'absence de toute prise de CLOMID ou de DEXAMETHASONE. La moyenne arithmétique de ces pourcentages et leur déviation standard nous serviront de référence pour apprécier si la variation de chacun des paramètres étudiés sous CLOMID et après 5 jours de CLOMID est une variation significative. Chaque pourcentage est toujours calculé en rapportant le delta de variation au chiffre le plus élevé, ce qui signifie que le pourcentage maximum de variation est toujours inférieur à 100 %. Toute l'analyse de nos résultats a été effectuée selon cette modalité.

- Nous avons exprimé graphiquement, la moyenne des pourcentages de variation spontanée et la déviation standard sur le tableau n°16.

II - INTERPRETATION DES DIFFÉRENTS TESTS

A - TEST A 50 mg de CITRATE DE CLOMIPHENE

Chez les 4 sujets explorés la simple lecture des résultats montre qu'il ne semble pas y avoir de variation évidente des gonadotrophines sauf pour le sujet n° 2 (tableau 4). L'examen de la feuille de soins a permis de constater qu'une intramusculaire de phenyl propionate de nor-androstenolone* (25 mg) avait été administrée à la malade 5 jours avant le début du test et au jour 5 du test.

* DURABOLIN 25 (Laboratoire ORGANON)

Ne connaissant ni le rôle de ce composé sur la sécrétion des gonadotrophines, ni le croisement éventuel avec l'anticorps utilisé pour le dosage de la testostérone , nous avons du éliminer ce test de notre analyse.

Dans le tableau 17 nous donnons les pourcentages de variation de chaque paramètre entre la moyenne des deux jours témoins et la moyenne des jours 3 à 8 le clomid ayant été donné du jour 1 à 5. Nous exprimons graphiquement cette variation sur le tableau 18 (colonnes pointillées) par rapport à la variation spontanée (colonnes blanches). Aucune variation n'est significative.

B - TEST A 200 mg de CITRATE DE CLOMIPHENE

Dans les tableaux 19 et 20 , les résultats sont exprimés de la même façon en chiffre et graphiquement. Aucune variation n'est significative.

C - TEST A 50 mg de CITRATE DE CLOMIPHENE SOUS FREINAGE
A LA DEXAMETHASONE

Comme le montre le tableau 21, deux jours après dexaméthasone tous les androgènes s'abaissent de façon significative et continuent de s'abaisser même après 5 jours de prise de 50 mg de CLOMID pour remonter dès l'arrêt de la dexaméthasone (tableau 7-8-9).

Nous n'avons pas de témoin pour apprécier l'influence de la dexaméthasone sur les gonadotrophines. Cependant, dans deux cas (sujet 6 et sujet 8) on observe un freinage significatif de FSH ($p < 0,01$) et à la limite de la significativité pour LH. Ce freinage s'accroît sous clomid (tableau 22).

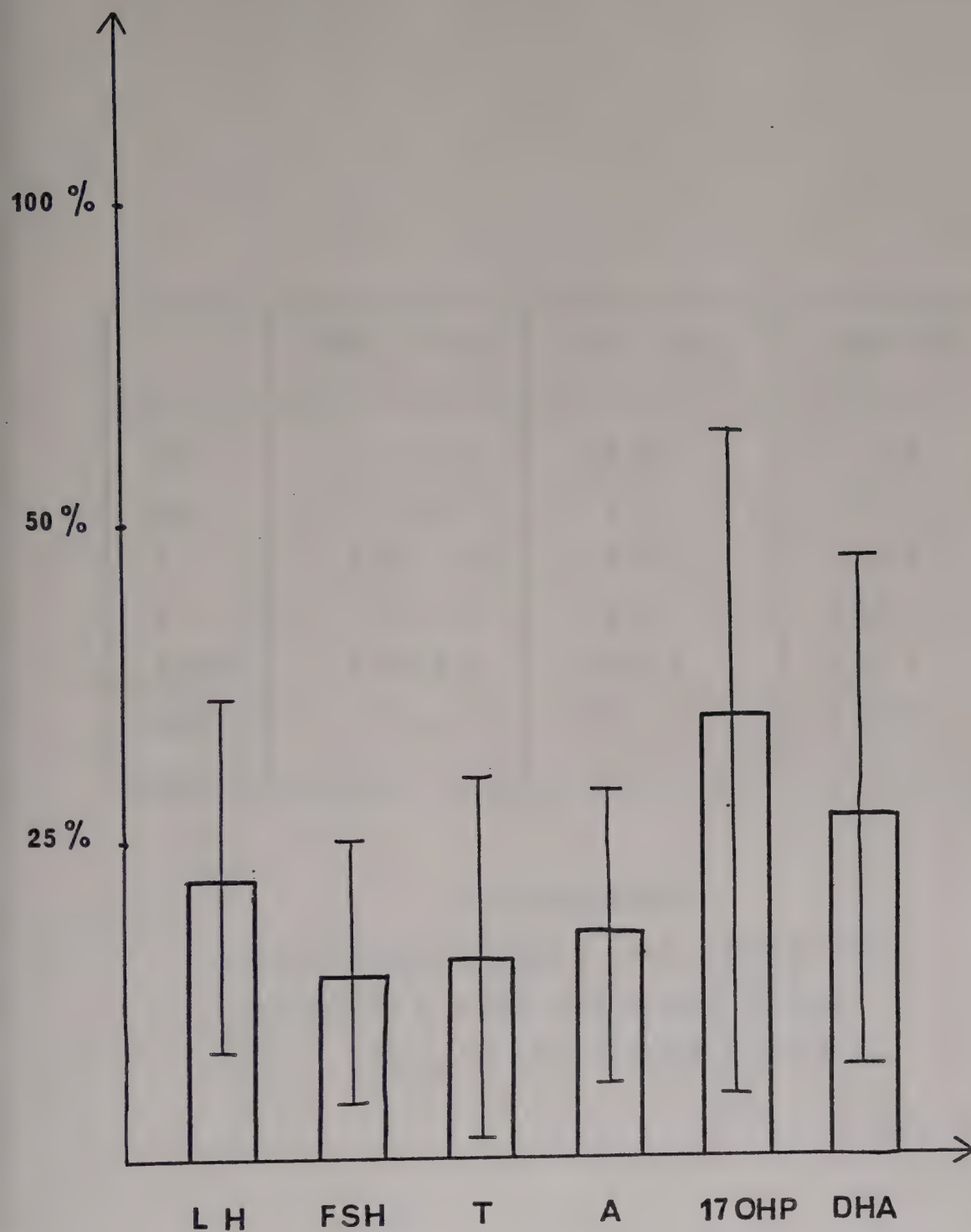
	LH	FSH	T	A	17OHP	DHA
$\bar{X}$	90 mUI/ml	68 mUI/ml	16,3 ng/100	63,7 ng/100	11 ng/100	44 ng/100
% J0	4,5	9	1,3	27	27	16
% J1	22	19	19	15	9	41
% J2	0	26	1,8	8,8	27	9
% J3	31	6	10	28,7	36	114
% J4	11	23,5	1,8	6	14	30
% J5	14,5	1,5	20	6	36	38
% J6	20	20	10	4	0	22
$\bar{X}$ %	14,7	15	9	13,7	21	38,5
SD	$\pm 10,7$	$\pm 9,5$	± 8	± 10	± 14	± 35

% DEVIATIONS SPONTANEEES A LA MOYENNE
D'UN JOUR A L'AUTRE CHEZ UN TEMOIN
DES. Antoinette Sujet N°12

	$\bar{X}$	SD	N
LH	22 %	$\pm$ 14	12
FSH	14,5 %	$\pm$ 11	12
T	16 %	$\pm$ 14	12
A	18 %	$\pm$ 12	12
17OHP	35 %	$\pm$ 30	12
DHA	27 %	$\pm$ 20	12

% DE VARIATIONS SPONTANÉES
D'UN JOUR A L'AUTRE
CHEZ 12 ♀ MENOPAUSEES

Tableau 15



% de VARIATIONS SPONTANÉES
MESURÉES SUR LES JOURS TÉMOINS DES
12 SUJETS EXPLORÉS
tableau 16

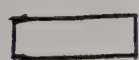
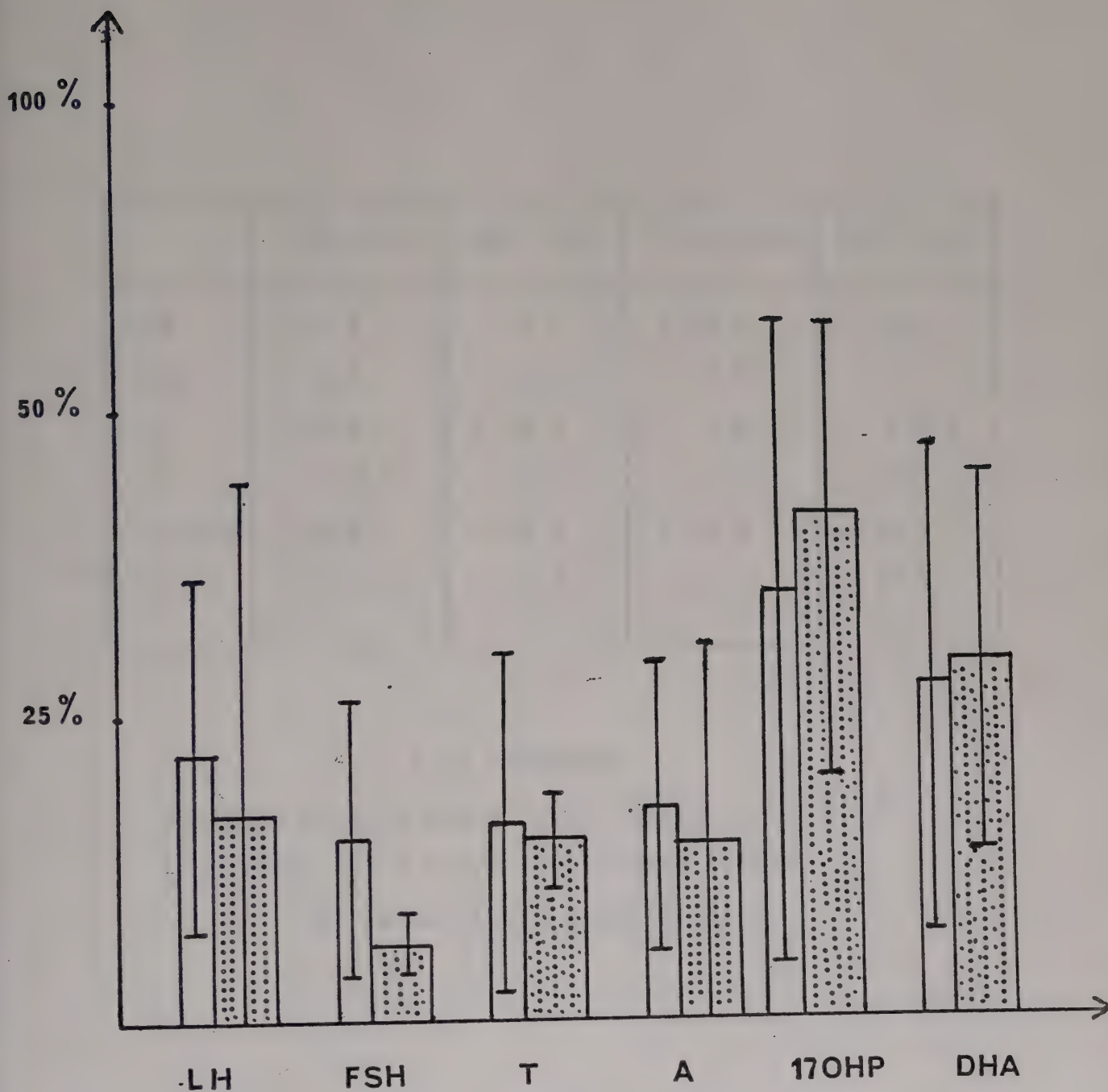
	SAU. Cath.	BLA. Séra.	BES. Andr.
LH	- 3,5 %	48 %	0 %
FSH	- 5,5 %	5 %	- 9 %
T	+ 20 %	13 %	- 13 %
A	+ 33 %	1 %	- 10 %
17OHP	+ 65,8 %	27,3 %	+ 31 %
DHA	+ 47,3 %	24 %	+ 15,8 %

% de VARIATION

entre la moyenne des 2 jours témoins et la
moyenne de 6 jours sous Clomid (J3-J8)

50 mg de Clomid donné de J1 à J5

Tableau 17



% de variation spontanée d'un jour à l'autre (12 sujets).



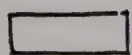
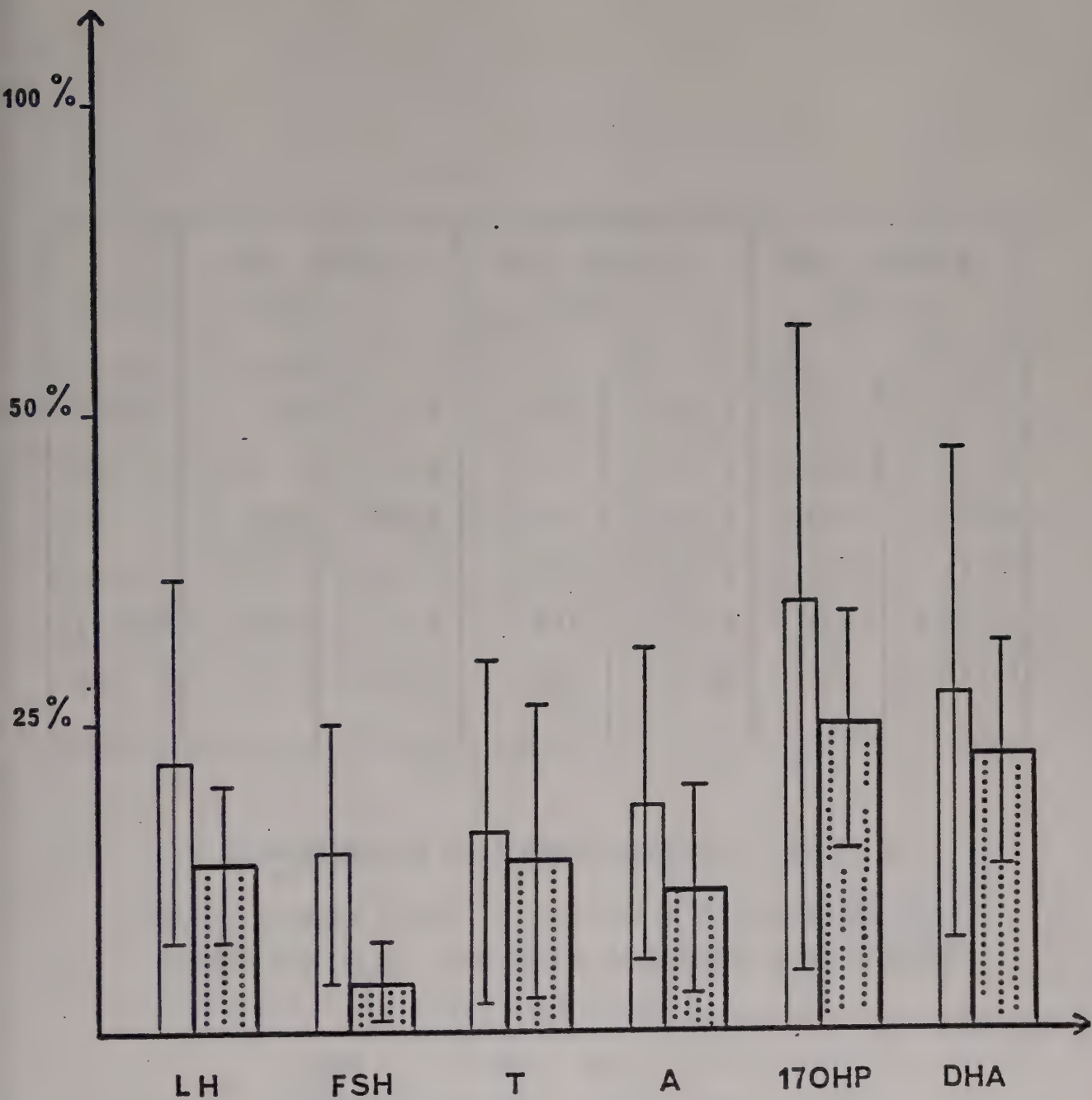
% de variation entre la moyenne des jours témoins et la moyenne des jours sous CLOMID 50mg.

	SUR. Emi.	IMB. Mon.	PIL. Renée	THO. M.C.
LH	+ 10 %	- 10 %	+ 23 %	- 14 %
FSH	+ 8 %	- 1,3 %	- 3 %	
T	- 23 %	+ 27 %	- 4 %	- 4,5 %
A	+ 3,5 %	+ 19,5 %	- 17 %	+ 4,3 %
17 OHP	+ 15 %	- 36 %	+ 20 %	+ 28 %
DHA	+ 33,5 %	- 15 %	+ 15 %	- 26 %

% de VARIATION

entre la moyenne des 3 jours témoins (J0-1-2) et
la moyenne des 8 jours sous Clomid (J4→J8)

200 mg de Clomid donné de J2→J6



% de variation spontanée d'un jour a l'autre (12 sujets).



tableau 20

% de variation entre la moyenne des jours témoins et la moyenne des jours sous CLOMID 200 mg.

	GRA. Renée sujet 6 J3 - 4 J6 - 12		BER. Agathe sujet 7 J3 - 4 J6 - 12		TEM. Yasmina sujet 8 J3 - 4 J6 - 12	
LH	- 6,3%	- 16 %	+ 36%	- 26 %	- 31%	- 10 %
FSH	- 30 %	- 4,5%	+ 1%	- 4 %	- 20%	- 22 %
T	- 4,5%	- 46,5%	- 38%	- 18 %	- 18%	- 1,6%
A	- 50 %	- 33 %	- 32%	- 24 %	- 61%	- 13,4%
17 OHP	- 52,2%	+ 3 %	- 58%	- 4 %	- 96%	+ 23 %
DHA	- 46 %	- 27,6%	- 19%	- 37,8%	- 90%	+ 16,8%

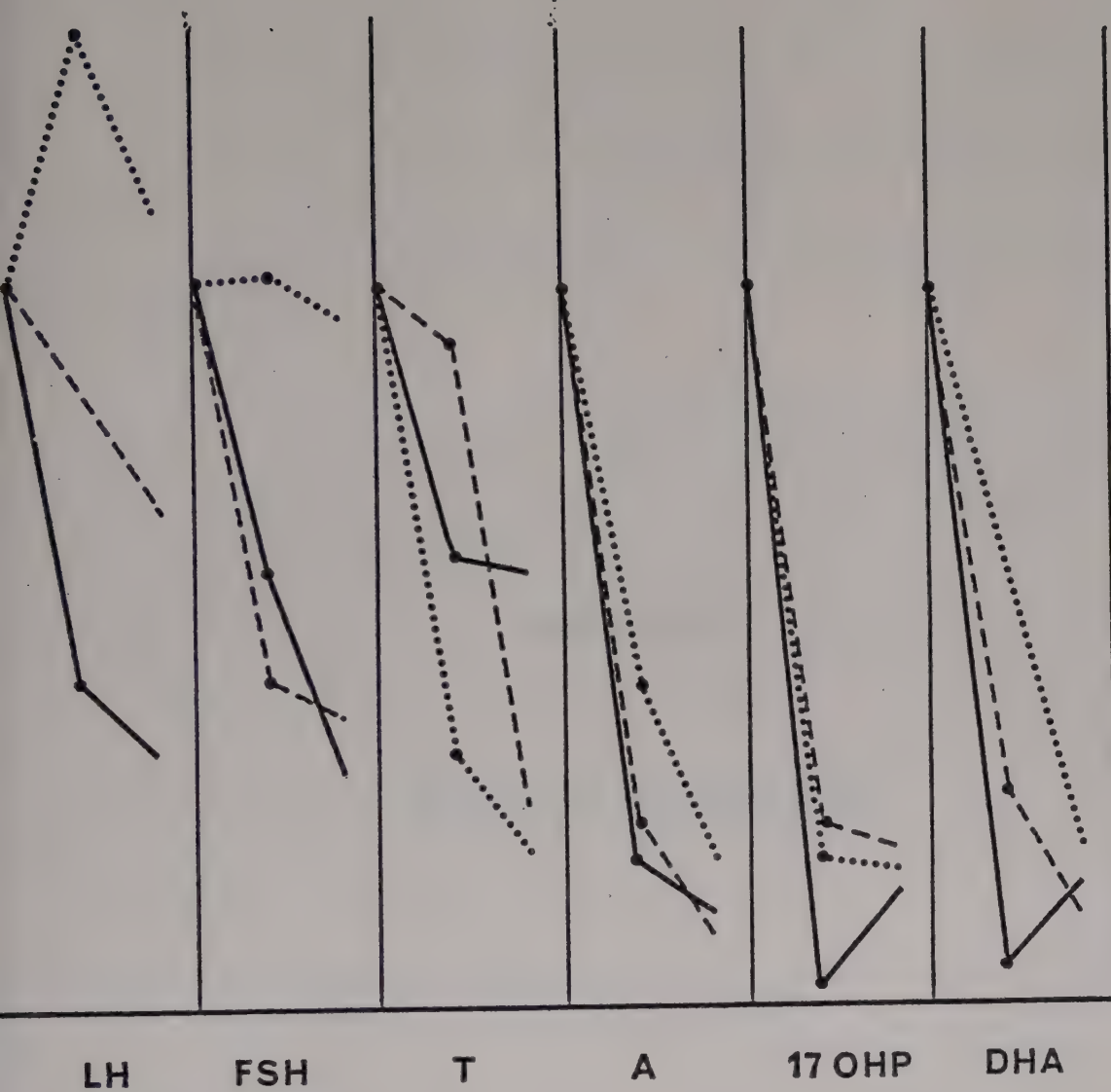
% de FREINATION sous DEXAMETHASONE (2 mg/24 h)

Entre moyenne J0-J1 et J3-J4 et % de VARIATION sous
dexaméthasone et sous 50 mg de Clomid entre moyenne

J3-J4 et J6-J12

Dexa : 2 mg/J de J1 + J12

Clomid : 50 mg/J de J4 + J8



% de variation sous 2mg de DEXAMETHAZONE
J3 -J4 puis sous 50mg de CLOMID J6 -J12

. Dexa: 2mg/j j1 → j12

. Clomid: 50mg/j j4 → j8

tableau 22

CHAPITRE VII

DISCUSSION DES RESULTATS

DISCUSSION

I - TAUX DE BASE

- Les résultats des dosages des androgènes que nous avons obtenu sont similaires à ceux de VERMEULEN (1976) et JUDD (1974) et POORTMAN (1973) un peu supérieurs à ceux d'ABRAHAM et MAROUSIS (1976) pour ce qui concerne l'androstenedione et la 17 OH progestérone.

- Comparativement aux taux retrouvés en phase folliculaire chez la femme en activité génitale, nous trouvons une différence significative pour la testostérone et pour la déhydroépiandrostérone. La diminution de la DHA semble particulièrement intéressante et doit être rapproché de l'abaissement du taux d'oestrogènes circulants diminué de moitié au cours de la ménopause par rapport à la phase folliculaire de la femme en activité génitale (VERMEULEN 1976 et GREENBLATT). ABRAHAM a montré qu'après castration le taux de DHA s'effondre et qu'il peut être réhaussé par l'administration d'éthinyl oestradiol. De même à la ménopause l'apport d'oestrogène réhausse le taux de DHA, ainsi que celui de la prégnenolone et du sulfate de DHA (ABRAHAM 1975).

Il est donc très probable, puisque la fonction surrénalienne et en particulier le taux de cortisol ne diminue pas de façon significative au cours du vieillissement, que les oestrogènes puissent exercer un effet propre ou par l'intermédiaire d'un autre facteur (la prolactine dans l'hypothèse d'ABRAHAM) sur la synthèse des androgènes surrénaliens.

- Nous retrouvons les variations d'un jour à l'autre des gonadotrophines plasmatiques particulièrement nettes pour LH et estimées à $\pm 25\%$ par WISE 1973. KOHLER en 1968 et 1969 a mesuré la clearance métabolique de LH et FSH au cours de la ménopause et leur taux de production. PEPPERELL (1975) a estimé le temps de durée de vie de LH à 20' et COBLE (1969) à 60' pour FSH.

REBAR dans un essai d'estimation de la sécrétion de LH a montré les décharges pulsatives de LH par les prélèvements toutes les 20 minutes. Cette amplitude est d'environ 20 à 25 % par rapport à la moyenne de la journée chez la femme ménopausée et s'annule totalement sous éthynyl oestradiol (100 µg par jour pendant 3 mois). C'est dire que l'appréciation de la sécrétion des gonadotrophines chez la femme ménopausée, par un prélèvement isolé dans la journée est certainement insuffisante.

- Sous DEXAMETHASONE, le freinage des 4 androgènes est très significatif et nous retrouvons des résultats analogues à ceux d'ABRAHAM et VERNEULEN (tableau 23).

Nous avons été très surpris de constater dans deux cas un effet de freinage de la dexaméthasone sur le taux des gonadotrophines particulièrement net pour FSH. Cet effet a été retrouvé par CERESA (1975) chez 3 femmes ménopausées atteintes de maladie de CUSHING. Par ailleurs TOURNIAIRE et FEVRE dans la thèse de cette dernière (1976) montrent que la sortie de LH et FSH, en phase folliculaire est significativement diminuée sous dexaméthasone.

. Nous ne pouvons conclure actuellement sur le rôle de la dexaméthasone chez les femmes ménopausées avant une étude complémentaire qui paraît riche d'enseignement. A ce propos il faut souligner un travail de GUEVARA (1976) qui a montré l'élévation brutale des gonadotrophines chez les femmes ménopausées atteintes d'infarctus du myocarde.

. Dans notre travail, nous constatons à plusieurs reprises des pics isolés de LH qui correspondent à des pics de DHA et de 17 OH Progestérone tendant à confirmer que le stress influence bien chez la femme ménopausée à la fois la fonction corticotrope et la fonction gonadotrope.

- Au cours de nos tests, il existe une parfaite corrélation entre la 17 OH Progestérone et le déhydroépiandrostérone et une bonne corrélation entre la testostérone et la delta 4 androsténone. Par contre, il n'y a pas de corrélation entre les gonadotrophines et les androgènes sauf au moment des stress et nous

	PRESENT TRAVAIL	VERMULEN 1976	ABRAHAM 1976
TESTO	20,5 $\pm$ 7,8	33 $\pm$ 7	19 $\pm$ 3
2 mg Dexa. 3 j.	14,4 $\pm$ 3,2	20 $\pm$ 5	10 $\pm$ 2
ANDROS.	62 $\pm$ 30	92 $\pm$ 29	27 $\pm$ 2
	32 $\pm$ 13	25 $\pm$ 5	11 $\pm$ 2
17 OHP	48,3 $\pm$ 31,5	36 $\pm$ 5	15 $\pm$ 2
	19,5 $\pm$ 15	19 $\pm$ 2	10 $\pm$ 2
DHA	193 $\pm$ 159	163 $\pm$ 41	146 $\pm$ 14
	109 $\pm$ 63	57 $\pm$ 16	24 $\pm$ 3

FREINATION SOUS DEXAMETHASONE

2 mg/jour pendant 3 jours dans notre travail
3 mg/jour pendant 3 jours pour VERMULEN et ABRAHAM

n'avons jamais retrouvé de pic de LH ou de FSH correspondant à un pic simultané et isolé de la testostérone et de la delta 4 androstenedione sans élévation parallèle des androgènes surrénaliens. Or on sait (VERMEULEN et GREENBLATT) qu'à une injection de gonadotrophine l'ovaire à la ménopause répond par une sécrétion de testostérone et de delta 4 androstenedione décelable dans le sang périphérique. L'étude simultanée des gonadotrophines et des androgènes nous paraît donc justifiée pour cerner la réponse de l'axe hypothalamo hypophyso ovarien dans ses deux aspects : la réponse gonadotrope et la réponse ovarienne.

II - LES PROTOCOLES

- Nous avons utilisé comme protocole de test au citrate de CLOMIPHENE, celui qui habituellement est utilisé pour l'exploration du gonadostat, c'est à dire une prise orale de 50 à 200 mg de CLOMID par jour pendant 5 jours après 2 jours témoins. Une réponse normale se manifeste par un réhaussement significatif des taux plasmatiques de LH et FSH dès le 3ème jour de la prise de clomid et s'accompagne vers le 7ème ou 8ème jour d'un pic de LH suivi d'un retour progressif aux taux de base.

- Actuellement, de nombreux auteurs tel que GELLER et SCHOELLER propose les mêmes protocoles sous dexaméthasone dans le but d'apprécier non seulement la réponse gonadotrope mais aussi la réponse ovarienne dans le but de classer la pathologie de l'absence d'ovulation. C'est ainsi que DUPON et ROSENFELD (1973) ont montré que l'hypersecrétion de testostérone et de delta 4 androstenedione pouvait être une cause de stérilité après ovulation déclenchée par le clomid.

- L'étude sous dexaméthasone nous paraît très satisfaisante, mais il faut dans l'avenir connaître parfaitement son incidence sur le gonadostat.

Dans notre étude, l'avantage de la dexaméthasone est de supprimer les variations des androgènes du au stress mais l'effet prolongé de freinage tout au long du test des 6 paramètres ne nous permet pas de distinguer ce qui est un effet de la dexaméthasone de ce qui est propre au clomid.

III - METHODES D'ANALYSES STATISTIQUES

Nous avons fait trois types d'analyse comparative avant et après clomid :

- L'étude comparative des jours témoins avec un pic isolé de LH ne peut être retenue, puisque les stéroïdes surrénaliens font la preuve de l'état de stress dont on sait qu'il influence également la sécrétion de LH et de FSH lors de la ménopause (GUEVARA 1970).

- Nous avons cependant comparé la moyenne des 3 premiers jours avec les 3 jours comprenant le pic éventuel. Seul BLA. Séraphine sujet n°3 a une réponse significative pour LH et pour la 17 OH Progestérone. Aucun pic n'apparaît sous dexaméthasone ni sous 200 mg de Clomid.

- Nous avons alors comparé toujours en utilisant le test t dépendant de STUDENT la moyenne des jours témoins avec la moyenne des jours sous clomid, comme les résultats en sont donnés en bas de chaque tableau, au chapitre résultats. Par cette méthode d'analyse BLA. Séraphine sujet n°3 et PIL. Renée sujet n°10 présentent une variation significative isolée pour LH dans le sens de la stimulation et THO. Marie-Claude sujet n°11 et IMB. Monique sujet n°9 une variation significative dans le sens du freinage pour LH, qui se retrouve sur tous les androgènes pour IMB. Monique.

- L'analyse comparative des surfaces, du fait des variations des taux de base est très critiquable. Elle ne nous a pas permis de tirer d'autres informations plus sensibles que précédemment.

- Nous nous sommes donc adressé au pourcentage de variation entre la moyenne des taux de base et la moyenne des jours sous clomid connaissant chez l'ensemble de nos sujets et chez notre

témoin le pourcentage de variation spontanée. Dans ces conditions aucune variation n'est significative et rentre dans la moyenne et déviation standard de la variation physiologique. Nous avons exprimé graphiquement cette analyse au chapitre interprétation.

IV - CONCLUSIONS - INTERPRETATIONS - DISCUSSION

A l'issue de ce travail et chez 10 femmes ménopausées nous n'avons pas obtenu de variation significative par l'utilisation du test au citrate de Clomiphène ni sur les gonadotrophines, ni sur les androgènes plasmatiques dosés par méthode radioimmunologique.

Plusieurs points avant une conclusion définitive doivent être vérifiés :

- L'effet de la dexaméthasone sur les gonadotrophines, par une étude de 2 ou 3 sujets sur une période d'une dizaine de jours.

- Le devenir des androgènes lorsque le taux de gonadotrophines est normalisé par un apport exogène d'éthinyl oestradiol soit en test court par une dose unique injectable soit en test prolongé, après prise orale de 20 ou 50 µg d'éthinyl oestradiol comme dans le travail de FRANCHIMONT (1971).

- La réponse au citrate de clomiphène après réimprégnation oestrogénique par 10 ou 20 µg d'Ethinyl oestradiol comme dans le travail de WISE (1973).

En effet il est probable que la carence en oestrogène soit responsable de l'absence de réponse au clomid lors de la ménopause. A notre connaissance aucune étude n'a été pratiquée chez la jeune femme ovariectomisée, par contre l'absence de maturation hypothalamique au cours des dysgénésies gonadiques s'accompagne d'une non réponse (KITSNER 1965 et ADAMAPOULOS 1971).

Cependant, il faut signaler :

- . L'efficacité du citrate de clomiphène dans le traitement des cancers de l'utérus et des hyperplasies de l'endomètre lors de la ménopause (KISTNER 1966).

. Le fait que Mac GUIRE au niveau de l'utérus a pu isolé des récepteurs aux oestrogènes aussi bien avant qu'après la ménopause.

. Enfin, HASHIMOTO (1976) a montré que sous 200 mg de CLOMID la réponse au LHRH était identique pour FSH et très atténuée pour LH. Le CLOMID est donc surement capable d'être reconnu par l'hypothalamo hypophyse au cours de la ménopause. Son mode d'action doit cependant être totalement dépendant de l'environnement oestrogénique voir androgénique puisque l'on sait que la testostérone peut être aromatisée au niveau de l'hypophyse (SANTEN 1975).

Tout s'enchaîne d'une façon certainement logique, à savoir qu'au moment de la puberté comme l'ont très bien décrit KRUMBACH et son équipe, l'influence première des gonadotrophines déclenche la sécrétion gonadique qui permet la maturation hypothalamique laquelle se traduit par cette augmentation du seuil de sensibilité aux oestrogènes et par l'apparition du retro control positif des oestrogènes. La ménopause doit probablement obéir au même mécanisme et c'est l'hypothèse que nous avons formulée. Mais la disparition du retro control positif qui persiste lors de la préménopause ne parait pas être le signal du changement.

- Ce qui au contraire apparait très bien dans le travail de SHERMAN c'est l'élévation première de FSH, par un mécanisme qui reste à démontrer et qui pourrait bien être ce fameux facteur inhibiteur de la sécrétion des gonadotrophines qui disparaîtrait avec l'appauvrissement progressif de l'ovaire en follicule. l'hyper-sécrétion de FSH (comme au cours des syndromes de STEIN-LEVENTHAL) exercerait un effet atrophique qui accentuerait l'épuisement ovarien.

- Lorsque le taux de progestérone puis d'oestrogène s'effondre l'hypothalamus subit une involution qui se traduit par la disparition du retro control positif des oestrogènes sur la sécrétion de LH. Le rôle de la progestérone dans ce processus parait essentiel

si on considère les travaux d'ODELL et SWERDLOFF (1968) et d'ailleurs cela pourrait expliquer au cours du cycle menstruel, le pic de 17 OH Progestérone qui précède la décharge ovulatoire de LH et qui pourrait potentialiser l'effet des oestrogènes.

Pour terminer et dans un essai de compréhension finaliste de ce phénomène original qu'est la ménopause, nous rappellerons l'article remarquable de W.A. MILMAN (Lancet 1971) qui analyse le processus de vieillissement comme une élévation progressive du seuil de sensibilité du retro control pour toutes les fonctions endocrines, au niveau de l'HYPOTHALAMUS. Ce mécanisme serait compensateur et permettrait de maintenir l'activité des glandes endocrines avec l'âge. Mais cette surstimulation oriente les sécrétions dans un sens différent qui modifie profondément l'équilibre du milieu intérieur, favorisant l'apparition des lésions spécifiques du vieillissement tels que l'oestéoporose, l'artériosclérose, toutes formes de diabète et l'éclosion de certains cancers.

L'hypothalamus serait donc l'organe noble par excellence, qui, constamment influencé par les neuroamines cérébrales permettrait l'adaptation des fonctions endocrines à l'environnement et serait le dernier rempart de la lutte contre le vieillissement.

CONCLUSIONS

. Nous avons essayé de définir une méthode d'exploration de la fonction hypothalamo-hypophyso-ovarienne chez la femme ménopausée, par l'étude corrélative des gonadotrophines et de 4 androgènes plasmatiques dosés par méthode radioimmunologique dont nous donnons la technique au cours d'un test au citrate de clomiphène.

. Nous avons souligné l'importance des variations spontanées de chacun de ces paramètres, dont il faut tenir compte dans l'analyse des résultats.

. Dans l'état actuel de notre travail le citrate de CLOMIPHENE ne semble pas influencer la fonction gonadotrope ni la fonction ovarienne. Nous interprétons ce phénomène comme la traduction d'une variation du seuil de retro control qu'exerce les oestrogènes sur le gonadostat.

Ce seuil de retro control préside les grandes étapes de la vie génitale de la femme : puberté et activité cyclique, et traduit la dépendance réciproque de la fonction ovarienne et du gonadostat. Nous pensons que la ménopause obéit au même mécanisme et s'inscrit comme la troisième étape originale de la vie génitale de la femme.

Vu le Directeur de l'UER Sud-Ouest
Professeur J.M. ROBERT

Le Président de la Thèse
Professeur P. GUINET

Vu et permis d'imprimer,
LYON, le 12 octobre 1976

Le Président de l'Université Claude Bernard,
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales
Professeur D. GERMAIN

SOMMAIRE

P.1 - CHAPITRE I : INTRODUCTION

I - Introduction

II - Définition de la ménopause

P.6 - CHAPITRE II : LE CITRATE DE CLOMIPHENE

I - Structure chimique

II - Mode et lieu d'action.

III - Utilisatin thérapeutique

IV - Test d'exploration

P.11 - CHAPITRE III : MATERIEL CLINIQUE ET PROTOCOLE

A - Matériel

B - Protocole

C - Sujets étudiés

P.16 - CHAPITRE IV : TECHNIQUE

1 - Matériel

2 - Méthode

A - Extraction

B - Colonnes

C - Réaction

D - Calculs

3 - Résultats

4 - Dosage de la 17 OH Progestérone

5 - Dosage de la déhydroépiandrosterone

6 - Dosage des gonadotrophines

P.27 - CHAPITRE V : RESULTATS

I - Taux de base

II - Sujet Témoin

III - Test au Citrate de Clomiphène
(Tableaux de résultats)

P.43 - CHAPITRE VI : INTERPRETATION

I - Définition des Variations spontanées

II - Interprétation des différents tests

A - Test à 50 mg

B - Test à 200 mg

C - Test à 50 mg sous dexaméthasone

D - Tableaux

P. 55 - CHAPITRE VII : DISCUSSION DES RESULTATS

I - Taux de base et sous dexaméthasone

II - Les Protocoles

III - Méthodes d'analyses statistiques

IV - Conclusion - Interprétation - Discussion

P. 64 - CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

I - TECHNIQUE

1. FOREST, M.G., A.M. CATHIARD et J.A. BERTRAND
Total and unbound testosterone levels in the newborn, and in normal and hypogonadal children : use of a sensitive radioimmunoassay for testosterone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36 : 1132 (1973).
2. FOREST, M.G.
Use of highly specific antibodies against 17 OH Progesterone in a simplified non chromatographic RIA and the simultaneous determination of 4 sex hormones in human plasma.
A paraître dans Hormone Research.
3. de PERETTI, E., J.R. DUCHARME et M.G. FOREST
Pattern of plasma concentration of dehydroepiandrosterone in human from birth to adult hood : physiological and pathological conditions.
XIV th International Congress of Pediatrics, Buenos Aeres, 2-9 Octobre 1974 Colloquium 177, Peditria XIV, Vol. 5, P. 212 (ed. Medica Panamerica).
4. TOURNIAIRE, J.
Dosage radioimmunologique de l'hormone lutéinisante humaine
I - TECHNIQUE.
Lyon Medical. 227 : 1223 (1972).

II - ANDROGENES et GONADOTROPHINES

Au cours du cycle menstruel et après ovariectomie

5. ABRAHAM, G.E., W.D. ODELL, R.S. SWEROLOFF et K. HOPPER
Simultaneous radioimmunoassay of plasma FSH, LH, Progesterone, 17 OH Progesterone and oestradiol 17 β during the menstrual cycle.
J. Clin. Endocrinol. Metab. : 34 : 1312 (1972).
6. ABRAHAM, G.E., Z.H. CHAKMAKJIAN
Serum steroids levels during the menstrual cycle in a bilaterally adrenalectomized woman.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37 : 581 (1973).
7. ABRAHAM, G.E.
Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39 : 340 (1974).

8. DHONT, M., D. VANDERKERCKHOVE, A. VERMEULEN et M. VANDEWEGHE
Daily concentrations of plasma LH, FSH, estradiol, estrone
and progesterone throughout the menstrual cycle.
Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. 4 Suppl. 1 - 153 (1974).
9. DUPON, C., A. HOSSEINIAN et M.H. KIM
Simultaneous determination of plasma oestrogens, androgens
and progesterone during the menstrual cycle.
Steroids 22 : 47 (1973).
10. LLOYDS, C.W., J. LOBOTSKY, D.T. BAIRD, J.A. Mc CRACKEN, J. WEISZ,
M. PUPKIN, J. ZANARTU et J. PUGA
Concentration of un conjugated estrogens, androgens and
gestatens in ovarian and peripheral venous plasma of women :
The normal menstrual cycle.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 32 : 155 (1971).
11. MISHELL, D.R., R.M. NAKARUMA, P.G. CROSIGNANI, S. STONES, K.
KHARMA, Y. NAGATTA et T.H. THONNEYCROFT
Serum gonadotrophin and steroid patterns during the normal
menstrual cycle.
Amer. J. Obstet. Gynec. 111 : 60 (1971).
12. MONROE, J.E., R.B. JAFFE et A.R. MIDGLEY
Regulation of human gonadotropin XIII. Changes in serum
gonadotropin in menstruating women in response to
oophorectomy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34 : 420 (1972).
13. ROGER, M., A. VEINANTE, M.C. SOLDAT, J. TAROY, E. TRIBONDEAU et
R. SCHOLLER
Etude simultanée des gonadotrophines, des oestrogènes, de la
progesterone et de la 17 OH Progesterone plasmatique au
cours du cycle ovulatoire.
Nouv. Presse Medicale 4 : 2173 (1975).
14. VANDEWIELE, R.L., J. BOGUMIL, J. DYRENFURTH, M. FERIN, R.
SWELE WICZ, M. WARREN, T. RIZKALLAH et G. MIKHAIL
Mechanisms regulating the menstrual cycle in women.
Recent. Prog. Horm. Res. 26 : 63 (1970).
15. WALLACH, E.E. A.W. ROOT et C. GARCIA
Serum gonadotropin responses to estrogen and progestogen
in recently castrated females.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 31 : 376 (1970).
16. YEN, S.S.C. et C.C. TSAI
The effects of ovariectomy on gonadotrophin rebound.
J. Clin. Invest. 50 : 1149 (1971).

III - FONCTION DE L'OVAIRE A LA MENOPAUSE

17. ABRAHAM, G.E. et G.B. MAROUSIS
Effect of exogenous estrogen on serum pregnenolone, cortisol and androgens in post menopausal women.
Obst. and Gyne. 109 : 555 (1971).
18. BAKER, T.G.
A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries.
Proc. R. Soc. 158 : 417 (1963).
19. BLOCK, E.
Quantitative morphological investigations of the follicular system.
Acta. Anat. 14 : 108 (1952).
20. GREENBLATT, R.B., F.M.L. COLLE et V.B. MAHESH
Ovarian and adrenal steroid production in the post menopausal woman.
Obst. and Gyne. 47 : 383 (1976)
21. GRODIN, J.M., P.K. SIITERI et P. Mc DONALD
Source of estrogen production in post menopausal women
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36 : 207 (1973)
22. JUDD, H.L., G.E. JUDD, W.E. LUCAS et J.C.C. YEN
Endocrine fonction of the post menopausal ovary. Concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39 : 1020 (1974).
23. LONGCOPE, C.
Metabolic clearance and blood production rates of estrogens in post menopausal women.
Am. J. Obstet. Gyn. 111 : 778 (1971).
24. MAROUSIS, G.B. et G.E. ABRAHAM
Ovarian and adrenal contribution to peripheral steroid levels in post menopausal women.
Obst. and Gyn. 48 : 150 (1976).
25. MATTINGLY, R.F.
Steroidogenesis of the menopausal and post menopausal ovary.
Amer. J. Obstet. Gynec. 103 : 679 (1969)
26. MILLET, D.
Physiologie de la ménopause. Les relations hypothalamo ovariennes.
Vie Medicale 40 : 4887 (1973).
27. POLIAK, A., G.E.S. JONES et J.O. WOODRUFF
The effect of human chorionic gonadotropin on castrated post menopausal women.
Amer. J. Obstet. Gynec. 109 : 555 (1971)

28. POLIAK, A., G.E.S. JONES, B. GOLBERG, D. SOLOMON et J.O. WOODRUFF
Effect of human chorionic gonadotrophin on post menopausal women (ovarian histo chemistry and urinary hormone excretion
Amer. J. Obstet. Gynec. 101 : 731 (1968).
29. POORTMAN, J., J.H.M. THIJSSEN et F. SCHWARTZ
Androgen production and conversion to estrogens in normal post menopausal women and in selected breast cancer patients
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37 : 101 (1973).
30. SHERMAN, B.M., J.H. WEST et J.G. KORENMAN
The menopausal transition : analysis of LH, FSH, oestradiol and progesterone concentration during menstrual cycles of older women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42 : 629 (1976).
31. VERMEULEN, A.
The hormonal activity of post menopausal ovary.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42 : 247 (1976)
32. YEN, S.S.C., P.L. MARTIN, A.M. BURNIER, N.M. CZEKALA, A.O. GREANEY et M.R. CALLANTINE
Circulating estradiol, estrone and gonadotrophin levels following the administration of orally active 17 β oestradiol in post menopausal women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40 : 518 (1975)

IV - GONADOSTAT

AU moment de la Puberté

33. CATHRO, D.M., J.M. SAEZ et J.A. BERTRAND
The effect of clomiphène on the plasma androgens of pre-pubertal and pubertal boys.
J. Endocrinol. 50 : 387 (1971)
34. GRUMBACH, M.M., J.C. ROTH, S.L. KAPLAN et R.P. KELCH
Hypothalamic pituitary regulation of puberty in man : evidence and concepts derived from clinical research in " THE CONTROL OF THE ONSET OF PUBERTY".
Edited by M. Grumbach, G.D. Grave, F.E. Mayer, (J. Wiley and Sons New York.)
35. KULIN, M.E., M.M. GRUMBACH et S.L. KAPLAN
Changing sensitivity of the pubertal gonadal hypothalamic feed back mechanism in man.
Science 166 : 1012 (1969).

36. NANKIN, H.R., T. YANAIHARA et P. TROEN
Response of gonadotrophin and testosterone to clomiphene stimulation in apubertal boy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 33 : 360 (1971).

Au cours du cycle menstruel

37. CARGILLE, C.M., J.L. VAITUKAITIS, J.A. BERDUDEZ et G.T. ROSS
A differential effect of ethinyl oestradiol upon plasma FSH et LH relating to time of administration in the menstrual cycle.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36 : 87 (1973).
38. MARSHALL, J.C., R. MORRIS, J. COURT et W.R. BUTT
Absent positive feed back of oestrogen : a cause of amenorrhea in hypothalamic pituitary disease.
J. Endocrinol. 59 : 2 (1973).
39. SHAW, R.W., W.R. BUTT, D.R. LONDON et J.C. MARSHALL
The oestrogen provocation test : a method of assessing the hypothalamic pituitary axis in patients with amenorrhœa.
Clinicol Endocrinology 4 : 267 (1975).
40. SPEROFF, L. et R.L. VAN DEWIELE
Regulation of human menstrual cycle.
Amer. J. Obstet. Gyne. 109 : 234 (1971).
41. TSAI, C.C. et S.S.C. YEN
The effect of ethinyl oestradiol administration during early follicular phase of the cycle on the gonadotropin levels and ovarian function.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 33 : 917 (1971)
42. VAITUKAITIS, J.L., J.A. BERMUDEZ, C.M. CARGILLE, M.B. LIPSETT et G.T. ROSS
New evidence for an antiestrogenic action of clomiphène citrate in women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 32 : 503 (1971)
43. VAN DE WIELE R.L.
Neurohormonal control of gonadotrophic secretion in primate.
Amer. J. Obstet. Gynec. 124 : 832 (1976).
44. WANG, C.F., B.L. LASLEY, A. LEIN et S.S.C. YEN
The functional changes of the pituitary gonadotrophin during the menstrual cycle.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42 : 718 (1976)
45. YEN, S.S.C. et C.C. TSAI
A antigonadotrophin release induced by exogenous estradiol during the mid follicular phase of the menstrual cycle.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34 : 298 (1972)

Au cours de la ménopause

46. ABE, T.
Etude de l'axe hypothalamo hypophyso ovarien chez la femme castrée et chez la femme ménopausée.
Abstract of International Congress of Endocrinology
Juillet 1976 - 681. Hamburg
47. ABRAHAM, G.E., E.S. KLAIBER et O. BROVERMAN
Post menopausal gonadotropins levels.
LANCET 1 : 1203 (1968).
48. BRAMBILLA, F. et C.M. SIZTORI
Gonadotropin inhibiting factor in pregnancy, lactation and menopause.
Amer. J. Obstet. Gynec. 109 : 599 (1971).
49. CERESA, E., D. BISBOCCI, C. GIANCOLO, R. de PAOLI, C. DOGLIOTTI
Glucocorticoid effect on LHRH induced release of gonadotropins in man.
International Congress of Endocrinology HAMBURG July 1976
Abst. n° 728.
50. COBLE, Y.D., P.O. KOHLER, C.M. CARGILLE et G.T. ROSS
Production rates and metabolic clearance rate of human follicle. Stimulating hormone in premenopausal and post menopausal women.
J. Clin. Invest. 48 : 359 (1969).
51. CZYGAN, P.J. et W. REICH
Der akute ruckkoppelunseffekt exogen zygefuhrter oestrogen auf die serum gonadotropinspiegel in der Prä und post menopause.
Arch. Gynäk 215 : 17 (1973).
52. DILMAN, V.M.
Age associated elevation of hypothalamic three shold to feed back control and its role in development, aging and disease.
THE LANCET 1211 (1971).
53. FRANCHIMONT, P. et J.J. LEGROS
L'axe hypothalamo hypophysaire de la femme menopausée.
La Revue du Medecin 24 : 1587 (1972).
54. FRANCHIMONT, P., J.J. LEGROS et J. MEURICE
Effect of several estrogens on serum gonadotropin levels in post menopausal women.
Horm. Metab. Res. 4 : 288 (1972).
55. HASHIMOTO, T., K. MIYAI, K. IZUMI et Y. KUMAHARA
Gonadotropin response to synthetic LHRH in normal subjects: Correlation between LH and FSH.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37 : 910 (1973).

56. HASHIMOTO, T., K. MIYAI, K. IZUMI et Y. KUMAHARA
Effect of clomiphène citrate on basal and LHRH induced gonadotropin secretion in post menopause women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42 : 593 (1976)
57. KOHLER, P.O., G.T. ROSS et W.D. ODELL
Metabolic clearance and production rate of human luteinizing hormone in pre and post menopausal Women.
J. Clin. Invest. 47 : 38 (1968)
58. NILLIUS, J.J. et L. WIDE
Effect of progesterone on the serum levels of FSH and LH in post menopausal women treated with estrogen.
Acta. End. 67 : 362 (1971).
59. ODELL, W.D.
Progesterone induced luteinizing and follicle stimulating hormone surge in post menopausal women : a simulated ovulated ovulatory peak.
National Academy of Sciences U.S.A. 61:2 529 (1968).
60. PEPPERELL, R.J., D.M. de KRETZER et H.G. BURGER
Studies on the metabolic clearance rate and production rate of human luteinizing Hormone and on the initial half time of its sub units in man.
J. Clin. Invest. 56 : 118 (1975).
61. REBBAR, R., D. PERLMAN, F. NAFTOLIN et S.S.C. YEN
The estimation of pituitary luteinizing hormone secretion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37 : 917 (1973)
62. SCAGLIA, H., M. MEDINA, A.L. PINTO FERREIRA, G. VARQUES, C. GUAL et G. PEREZ-PALACIOS
Pituitary LH and FSH secretion in responsiveness in women of old age.
Acta End. 81 : 673 (1976).
63. SHERMAN, B.M., J.H. WEST et J.G. KORENHAM
The menopausal transition : analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42 : 629 (1976)
64. TSAI, C.C. et S.S.C. YEN
Acute effects of intravenous infusion of 17 β estradiol on gonadotrophin release in pre and post menopausal women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 32 : 766 (1971).
65. WISE, A.J., M.J. GROSS et D.S. SCHALCH
Quantitative relation ship of the pituitary gonadal axis in post menopausal women.
J. Lab. Clin. Med. 81 : 28 (1973)
66. Yen, S.S.C., P.L. MARTIN, A.M. BURNIER, N.M. CZEKALA, M.D. GREANEY et M.R. GALLANTINE
Circulating estradiol, estrone and gonadotrophin levels following the administration of orally active 17 β oestradiol in post menopausal women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40 : 518 (1975)

V - CITRATE DE CLOMIPHENE

Une bibliographie complète sera trouvée dans l'article de :

67. BURNETT LUNAN, C. et KLOPPER, A.
Antiestrogens : a Review.
Clin. Endocrinol. 4 : 551 (1975).
68. ADAMAPOULOS, D.A., J.A. LORAIN et J. GINSBURG
Endocrinological findings in two women with premature ovarian failure.
LANCET i 161 (1971).
69. ADAMAPOULOS, D.A., J.A. LOXAIN, A.A.A. ISMAIL et G.L. FOSS
Endocrinological studies in patient with klinefelter's syndrome treated with clomiphene.
Journal of Reproduction and Fertility 25 : 409 (1971).
70. BARDIN, C.N., G.F. ROSS et M.B. LIPSETT
Site of action of clomiphene citrate in men : a study of the pituitary Leyding axis cell.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 27 : 1558 (1967)
71. DICKEY, R.P., N. VORYS, V.C. STEVENS, P.K. BESCH, G.J. HAMWI et J.C. ULLERY
Mecanisms of action of clomiphene (MRL 41)
Fertility and Sterility 16 : 485 (1965)
72. DUPON, C., R. ROSENFELD et R.E. CLEARLY
Sequential changes in total and free testosterone and delta 4 androstenedione in plasma during spontaneous and Clomid induced ovulatory cycles.
Amer. J. Obstet. and Gynec. 4 : 478 (1973)
73. GELLER, S. et R. SCHOLLER
Test clomiphene dexamethasone
Ann. Endoc. (Paris) 34 : 716 (1973)
74. HAHNEL, R. E. TWADDLE et T. RATAJCZAK
The influence of synthetic antiestrogens on the binding of tritiated 17 β estradiol by cytosols of human uterus and human breast carcinoma.
Journal of Steroid biochemistry 4 : 687 (1973).
75. HELLER, C.G., M.J. ROWLEY et G.V. HELLER
Clomiphene citrate. A correlation of its effect on sperm concentration and morphology. Total gonadotrophin, ICSH, estrogen, and testosterone excretion and testicular cytology in normal man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 29 : 638 (1969)

76. JUNGCK, E.C., S. ROY, R.B. GREENBLATT et V.B. MAHESH
Effect of clomiphene citrate on spermatogenesis in man.
Fertility and sterility 15 : 40 (1964).
77. KAHWANAGO, I., W.L. HEINRICHS et W.L. HERRMAN
Estradiol receptor in hypothalamus and anterior pituitary
gland : inhibition of estradiol binding by SH group blocking
agents and clomiphene citrate.
Endocrinology 86 : 1319 (1970).
78. KATO, J., KOBAYASHI et C.A. VILLEE
Effect of clomiphene on uptake of estradiol by anterior
hypothalamus and hypophysis.
Endocrinology 82 : 1049 (1968).
79. KATZENELLENBOGEN, B.I. et E.R. FERGUSON
Antiestrogen action in the uterus : biological
uneffectiveness of nuclear bound oestradiol after anti-
estrogen.
Endocrinology 97 : 1 (1975).
80. KISTNER, R.W.
Induction of ovulation with clomiphene citrate (CLOMID).
Obstet. and Gynec. Survey 20 : 873 (1965).
81. KISTNER, R.W., J.L. LENIS et J.G. STEINER
Effects of clomiphène citrate on endometrial hyperplasia
in the premenopausal female.
CANCER 19 : 115 (1966).
82. Mc GUIRE, J.L., C.D. BARISO, B.S. FULLER, T.G. Mc ELRATH et
J.M. DELAHUNTE
Preliminary isolation of an estrogen binding macromolecule
from the human uterus.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34 : 243 (1972).
83. MARCUS, J.L.
Biologic effects of clomiphene citrate in the castrated
rhesus monkey.
Amer. J. Obstet. Gynec. 93 : 990 (1965).
84. MAUVAIS JARVIS, P. et Coll.
Action du Citrate de Clomiphène sur le taux des gonadotro-
phines plasmatiques (FSH et LH).
Pres Med. 77 : 1759 (1969)
85. MISHELL, D.R.
Daily immunoassay of LH excretion in patients receiving
clomiphene.
Fertility and Sterility 18 : 102 (1967).
86. NEWTON, J. et DIXON, P.
Site of action of clomiphene and its use as a test of
pituitary fonction.
J. Obstet. and Gynec. of the British Commonwealth 78 : 812
(1971).

87. ROY, S., V.B. MAHESH et R.B. GREENBLATT
Effects of clomiphene on physiology of reproduction in the rat. Inhibition of uptake of radioactive estradiol by the uterus and the pituitary gland of immature rat. Acta Endoc. 47 : 569 (1964).
88. RILEY, G.M. et T.N. EVANS
Effect of clomiphene citrate on anovulatory ovarian function Amer. J. Obstet. Gynec. 89 : 97 (1964)
89. SANTER, R.J., J.M. LEONARD, R.J. SHERINS, H.M. GANDY et C.A. PAULSEN
Short and long term effects of clomiphene citrate on the pituitary - testicular axis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 33 : 970 (1971).
90. SMITH, O.W., G.U. SMITH et R.W. KISTNER
Action of MER 25 and of clomiphene on the human ovary J. A. M. A. 184 : 878 (1963).
91. SMITH, O.W.
Effect of clomid on estrogen secretion and metabolism. Amer. J. Obstet. and Gynec. 94 : 440 (1966).
92. TERENIUS, L.
Two modes of interaction between estrogen and antiestrogen. Acta Endoc. 64 : 47 (1970).
93. TERENIUS, L.
Structure activity relationship of antiestrogens with regard to interaction with 17 β estradiol in the mouse uterus and vagina. Acta Endoc. 66 : 431 (1971).
94. WALL, J.A., R.R. FRANKLIN, R.H. KAUFMAN et A.L. KAPLAN
Effects of clomiphene on endometrium. Amer. J. Obstet. and gynec. 93 : 842 (1965).

VI - 3 livres nous ont aidés dans ce travail :

95. THE CONTROL OF THE ONSET OF PUBERTY
édité par Melvin M. GRUMBACH, Gilman D. GRAVE et Florence E.MAYER (John WILEY and SONS) New York (1972).
96. COMPARATIVE VERTEBRATE ENDOCRINOLOGY
P.J. BENTLEY Cambridge University Press (1976).
97. LA FONCTION GONADOTROPE
Congrès International de Langue Française (Turin 1975).
Rapports de la XIIIe Réunion des endocrinologistes de Langue Française (Tunis) - Masson et Cie Editeurs.

